Aus der Abteilung für klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Wissenschaftliche Einrichtung 15, Fachbereich 3)
Leitender Arzt: Professor Dr. med. Gert Kunkel

DIE BEDEUTUNG DER ORALEN BETA-SYMPATHIKOMIMETIKA FÜR DIE LANGZEITBEHANDLUNG DER OBSTRUKTIVEN VENTILATIONSSTÖRUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Marsiske
aus Berlin
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548817_0042

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus der Abteilung für klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Wissenschaftliche Einrichtung 15, Fachbereich 3)
Leitender Arzt: Professor Dr. med. Gert Kunkel

Die Bedeutung der oralen Beta-Sympathikomimetika für die Langzeitbehandlung der obstruktiven Ventilationsstörungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Marsiske
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Gert Kunkel
Korreferent: Professor Dr. med. H. Huckauf

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 4. April 1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 4

II. FRAGESTELLUNG 6

III. PHARMAKOLOGIE DER BETA-SYMPATHIKOMIMETIKA 7

1. Wirkungsmechanismus, adrenerge Rezeptoren .. 7

2. Toleranzentwicklung 11

3. Struktur-Wirkungsbeziehungen 16

4. Wirkungen 21

5. Unerwünschte Wirkungen 25

IV. BITOLTEROL 28

1. Struktur und Pharmakokinetik 28

2. Experimentelle Untersuchungen 30

a. Bronchodilatatorische und/oder chronotrope Aktivität 30
b. Metabolismus 31
c. Hydrolyse 34
d. Toxikologie 34

3. Klinische Untersuchungen 37

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 38

1. Zielsetzung 38

2. Studiendesign 38

3. Patientenkollektiv 38

4. Voruntersuchungen 39

5. Untersuchungsablauf 44

VI. ERGEBNISSE 48

1. Auswertung der Patienten-Tagebücher 48

a. Symptom score 48
b. Bronchodilatator-Verbrauch 50
c. Peakflow-Messungen 51

2. Auswertung der Lungenfuntionsdiagnostik 54

a. Verlaufsbeobachtung 54
b. Akutversuch 54

3. Laboruntersuchungen und EKG 58

4. Nebenwirkungen 58

5. Zusammenfassung der Ergebnisse 59

VII. DISKUSSION 60

VIII. ZUSAMMENFASSUNG 71

IX. LITERATURVERZEICHNIS 73

I. Einleitung

Bei der Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen zählen sympathikomimetisch wirksame Stoffe nicht nur zu den wirksamsten, sondern auch zu den ältesten Therapeutika. Bereits vor über 5000 Jahren wurde in China bei asthmaähnlichen Beschwerden die Droge "Ma Huang" aus der Pflanze "Ephedra vulgaris", der Quelle des Ephedrins, empfohlen (SCHADEWALD, 186). In Europa fand Ephedrin, ein sowohl direkt als auch indirekt durch Adrenalinfreisetzung wirkendes Sympathikomimetikum, erst in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts Verbreitung (CHEN und SCHMIDT, 23).

Adrenalin, das bis heute als wirksamste bekannte Substanz bei lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen eingesetzt wird, wurde 1856 von VULPIAN in Nebennierenextrakten nachgewiesen und erhielt 1897 von ABEL und CRAWFORS zunächst den Namen Epinephrin, unter dem es auch heute noch in anderen Ländern, z.B. den USA, geführt wird (Lit. bei SCHADEWALD, 186). Erst 1901 prägte TAKAMINE (196) den Namen Adrenalin, und 1904 gelang STOLZ (193) die Synthetisierung.
Seit der Jahrhundertwende ist auch die starke bronchospasmolytische Wirkung des Adrenalins bekannt, die es schnell zu einem unentbehrlichen Therapeutikum des Asthma bronchiale werden ließ. Die wesentlichen Nachteile des Adrenalins sind seine starken, vor allem kardiovaskulären Nebenwirkungen sowie seine schnelle Metabolisierung und damit kurze Wirkungsdauer. Weiterhin ist es oral, abgesehen von der buccalen Applikationsform, nur schwach wirksam.

Ein erster Schritt bei der Suche nach Substanzen mit günstigeren Eigenschaften war die Synthetisierung des Isoprenalins 1940 durch KONZETT (98), denn Isoprenalin führt bei guter und schneller Bronchospasmolyse, allerdings weiterhin kurzer Wirkungsdauer, zu weniger unerwünschten Wirkungen.

Anfang der sechziger Jahre gelang es erstmals, eine peroral wirksame Substanz, das Orciprenalin, herzustellen. Neben einer längeren Wirkungsdauer besitzt es geringere, allerdings noch deutliche, kardiale Nebenwirkungen (ENGELHART et al., 46; SHANKS et al., 167).

Mitentscheident für die Weiterentwicklung der Sympathikomimetika waren die Ergebnisse von AHLQUIST (1), der 1948 alpha- und beta-Rezeptoren unterschied. 1966 erfolgte durch LANDS et al. (103, 108) die weitere Differenzierung in $beta_1$- und $beta_2$-Rezeptoren.
Seitdem ist die pharmakologische Forschung bemüht, Substanzen mit hoher $beta_2$-Selektivität, langer Wirkungsdauer und guter enteraler Resorption und Wirksamkeit zu entwickeln. Dem ersten Präparat, das diese Ansprüche weitgehend erfüllte, dem 1969 eingeführten Salbutamol (CULLUM et al., 34; KENNEDY und SIMPSON, 89; HARTLEY et al., 65; BRITTAIN et al., 20), folgten in den letzten Jahren zahlreiche Neuentwicklungen, die als wichtiger Bestandteil der Basismedikation sowohl für die Behandlung des akuten Asthmaanfalls, als auch zu dessen Prophylaxe zur Verfügung stehen. Hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit scheint zwischen ihnen kein wesentlicher Unterschied zu bestehen. Die gebräuchlichsten Substanzen sind Hexoprenalin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Clenbuterol und Reproterol.

II. Fragestellung

Nach eigenen Erfahrungen in der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin konnte der Einsatz oraler beta-Sympathikomimetika als Basistherapie des Asthma bronchiale - im Sinne einer Anfallsprophylaxe - die Erwartungen bisher nicht zufriedenstellend erfüllen. Daher wurde in diesem Zusammenhang die Frage nach der therapeutischen Effizienz und dem Stellenwert oraler beta-Sympathikomimetika, d.h. nach ihrer sinnvollen Kombination mit weiteren Medikamenten und therapeutischen Maßnahmen, gestellt.
Im Rahmen der klinischen Prüfung des neuen oralen beta-Sympathikomimetikums Bitolterol sollte diese Frage diskutiert und die Indikation zum Einsatz oraler beta-Sympathikomimetika kritisch überprüft werden.

III. Pharmakologie der beta-Sympathikomimetika

1. Wirkungsmechanismus, adrenerge Rezeptoren

Nach dem von EHRLICH (43) 1905 eingeführten Rezeptorbegriff reagiert ein Agonist, Hormon oder Pharmakon, mit einem in die Zellstruktur integrierten Rezeptor. Dieser hat die Aufgabe, den Agonisten zu erkennen und zu binden, wodurch ein bestimmter biologischer Prozeß ausgelöst wird.
In Zusammenhang mit der Thematik interessieren hier besonders die adrenergen Rezeptoren, die nach AHLQUIST (1) in alpha- und beta-Rezeptoren und von LANDS et al. (103, 104) weiter in $beta_1$- und $beta_2$-Rezeptoren unterteilt wurden; JANES und TRIGGLE (75) unterschieden auch bei alpha-Rezeptoren in $alpha_1$- und $alpha_2$-Rezeptoren. Dem beta-Rezeptor wurde das zellwandständige Adenylcyclase-System gleichgesetzt (ROBISON et al., 158; SUTHERLAND, 180; SZENTIVANYI, 183).

Heute bestehen detailliertere Vorstellungen über den Vorgang der beta-adrenergen Stimulation und über die Struktur der beta-Rezeptoren: Eingeleitet werden adrenerge Effekte zunächst durch Einwirkung von Hormonen (Adrenalin, Noradrenalin) an der Membranoberfläche der Effektorzelle, die zur Weiterleitung der Signale durch das Adenylcyclase-System führt (VORLANDER et al., 208). Auch in anderen Untersuchungen werden für das Adenylcyclase-System mindestens zwei Untereinheiten postuliert: Mittels Gelchromatographie konnten ein Rezeptorteil und ein zur cytoplasmatischen Seite hin orientiertes katalytisches Zentrum voneinander getrennt werden (KATHER und SIMON, 85; LIMBIRD und LEFKOWITZ, 118). Die Vorstellung von einer räumlichen Trennung dieser beiden Komponenten wird auch dadurch unterstützt, daß es gelang, allein den Rezeptorteil von einem Zelltyp auf einen anderen zu übertragen (JEFFERY et al., 76; ORLY und SCHRAMM, 146). Dies bestärkt auch die Hypothese von SZENTIVANYI (184), wonach diese beiden Untereinheiten nach Hormonstimulation durch eine "transducer coppling unit" miteinander in Beziehung treten.

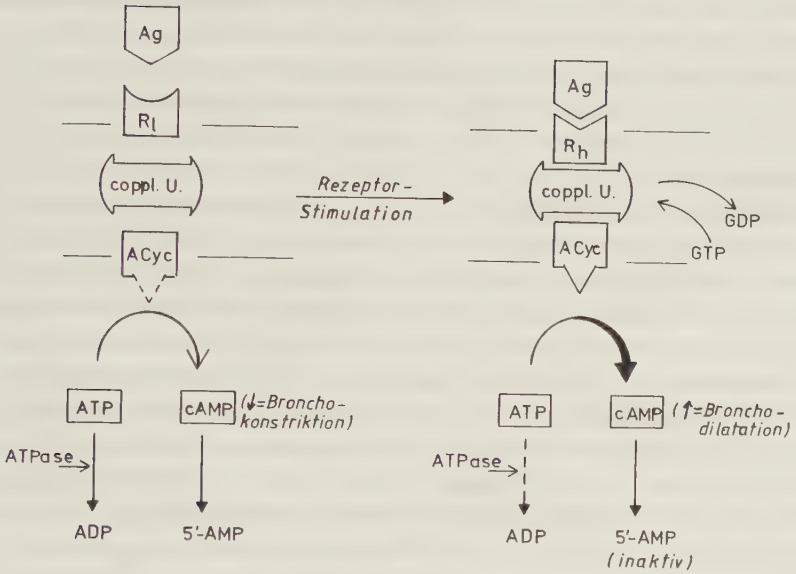
An diesem Kopplungsvorgang scheinen besonders die Guanin-Nucleotide, wie z.B. GTP, beteiligt zu sein, da GTP die Adenylcyclase stimulieren kann (BLOCK et al., 17; RODBELL et al., 159; SZENTIVANYI, 185). LEFKOWITZ und Mitarbeiter (68, 112, 117, 191) entwickelten ein Modell, in dem ein GTP-empfindliches Protein am Kopplungsvorgang beteiligt ist. Danach liegt in Abwesenheit von Guanin-Nucleotiden der beta-Rezeptor in einem Zustand niedriger Affinität ("low affinity form") vor und kann sowohl Agonisten als auch Antagonisten reversibel binden. Erst wenn der Agonist-Rezeptor-Komplex eine weitere Komponente, hier das GTP-empfindliche Protein, bindet, ändert sich seine Konformation, und der Rezeptor erreicht einen hohen Affinitätsgrad ("high affinity form"). Gleichzeitig wird es dem koppelnden Protein möglich, GTP zu binden, wodurch dann die Adenylcyclase aktiviert wird. Dies bewirkt die Umwandlung von ATP in cyclisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (c-AMP), den "second messenger", und weiter, über eine Aktivierung von Proteinkinasen, die Phosphorylierung von Membranproteinen.Durch den dabei entstehenden transmembranalen Ca^{++}-Flux kommt es an der glatten Muskelzelle letztendlich zu deren Relaxation (RASMUSSEN et al., 154; SUTHERLAND, 180).

Dabei scheint es aber nicht auf die absolute Menge von intrazellulärem c-AMP anzukommen, sondern auf dessen Verhältnis zum cyclischen Guanosinmonophosphat (c-GMP), das durch den Nervus Vagus über Acetylcholin stimuliert wird und eine dem c-AMP gegensinnige Wirkung besitzt (GOLDBERG et al., 56). Somit spiegelt der c-GMP/c-AMP-Quotient den Relaxations-Kontraktions-Zustand der glatten Muskelzelle wieder (KAUKEL et al., 87).

Nach neueren Vorstellungen versucht man, alpha- und beta-Rezeptoren wieder in ein gemeinsames Rezeptor-System zu integrieren. Demnach spielt das Adenylcyclase-System sowohl bei der alpha-adrenergen als auch bei der beta-adrenergen Stimulation eine zentrale Rolle. SZENTIVANYI (184, 185) stellte nach Markierung der alpha- und beta-Rezeptoren (mit DHK=Dihy-

dro-Ergocryptin für alpha-Rezeptoren und DHA=Dihydroalprenolol für beta-Rezeptoren) die These auf, daß zwischen beiden Rezeptortypen eine "Interkonversion", d.h. eine vom jeweiligen Agonisten abhängige Änderung der sterischen Konfiguration, möglich ist. Für diese strukturelle Verknüpfung der alpha- und beta-Rezeptoren sprechen seine Untersuchungen, die eine Verschiebung des Verhältnisses von alpha- zu beta-Rezeptoren von 1:5-8 (alpha:beta) bei Gesunden nach 1:1 bei Asthmakranken beschreiben. Dabei waren Glucocorticoide in der Lage auch bei den Asthmatikern das normale Verhältnis wieder herzustellen.
Nach diesem Modell ist es vorstellbar, daß alpha-adrenerge Stimulation die Adenylcyclase hemmt, so daß ATP mittels ATPase vermehrt zu ADP abgebaut werden kann. Durch die daraus resultierende Verminderung des c-AMP-Spiegels in der Zelle kommt es zur Muskelkontraktion (ROBISON et al., 158). Daneben ist die zusätzliche Mobilisation von Ca^{++}-Ionen notwendig (BURNS und LANGLEY, 21; EXTON, 47). Die enge Verknüpfung der alpha-adrenergen Stimulation mit der ATPase-Aktivität wurde auch von COFFEY et al. (27) beschrieben.
In Abb. 1 sind die geschilderten Zusammenhänge noch einmal graphisch dargestellt.

Neben dem Anstieg von intrazellulärem c-AMP hat die Stimulation des beta-Rezeptors weitere Folgen: So soll es direkt, also nicht c-AMP vermittelt, zu einem Anstieg der membrangebundenen Catechol-O-Methyltransferase (COMT) kommen, wodurch die Katecholaminwirkung begrenzt wird (WRENN et al., 218). Weiterhin soll eine Verminderung der Viskosität innerhalb der Zellmembran und dadurch eine Verbesserung des Kopplungsvorganges zwischen Rezeptorteil und Adenylcyclase resultieren (ATLAS et al., 10; HIRATA et al., 67). Außerdem werden "spare-" oder "cryptic-receptors" postuliert, die präformiert in oder nahe der Zellmembran liegen und z.B. durch Stimulation des beta-Rezeptors demaskiert und damit ebenfalls einer Stimulation zugänglich gemacht werden können (STRITTMACHER et al., 194; VENTER, 207).



Ag: *Agonist*
Rl : *Rezeptor /"low affinity form"*
Rh: *Rezeptor/"high affinity form"*
coppl. U.: *GTP-empfindliches Protein /"transducer coppling unit"*
ACyc: *Adenylcyclase*

Abb. 1: Modell der beta-Rezeptor Stimulation

2. Zur Frage der Toleranzentwicklung

Den zuvor beschrieben Untersuchungen zufolge scheinen beta-Rezeptoren sowohl quantitativen als auch qualitativen Veränderungen zu unterliegen. Die Antwort auf eine Stimulation des beta-Rezeptors kann gesteigert sein, z.B. durch die erwähnte Abnahme der Membranviskosität oder die Demaskierung der "cryptic-receptors", und es resultiert eine gesteigerte Empfindlichkeit (Hypersensitivität). Sie kann aber auch vermindert sein, d.h. es liegt eine Unterempfindlichkeit oder Tachyphylaxie vor.
LEFKOWITZ und Mitarbeiter (68, 112, 215) unterschieden zwei Formen der Unterempfindlichkeit: eine homologe und eine heterologe. Bei homologer Unterempfindlichkeit wird ein verminderter c-AMP-Anstieg allein nach fortgesetzter Stimulation des beta-Rezeptors (durch beta-Sympathikomimetika) beobachtet, wohingegen der c-AMP-Anstieg nach Stimulation durch andere Stoffe, z.B. Prostaglandine, unvermindert ist. In diesem Fall scheint der Rezeptorteil betroffen zu sein, und zwar sowohl in qualitativer (niedrigerer Affinitätsgrad) als auch in quantitativer Hinsicht (zahlenmäßige Abnahme). Bei heterologer Unterempfindlichkeit erfolgt ein verminderter c-AMP-Anstieg auch nach Stimulation anderer Rezeptoren, die vermutlich an das Adenylcyclase-System gekoppelt sind. Hier scheint die Störung in dem System, welches dem Rezeptor nachgeschaltet ist, zu liegen.

Inwieweit dieses oder andere Modelle auf den Menschen übertragbar sind und beim klinischen Einsatz der beta-Sympathikomimetika (in pharmakologischen Dosen) eine Rolle spielen, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. So wird über eine Toleranzentwicklung gegenüber beta-adrenerger Stimulation weiterhin diskutiert. Im Falle des Asthma bronchiale erscheint vor allem eine sichere Differenzierung zwischen medikamentös induzierter und krankheitsspezifischer Rezeptorabnormalität problematisch. Nach neueren Untersuchungen, vor allem tierexperimentell und in vitro, scheint aber festzustehen, daß chronisch veränderte Katecholaminspiegel im Serum eine

Änderung der Rezeptorausstattung am Zielgewebe und damit eine Toleranzentwicklung zur Folge haben können. Dabei spielen nicht nur Änderungen der absoluten Rezeptorzahl, sondern auch Verschiebungen in der Relation von alpha- und beta-Rezeptoren eine Rolle (KATHER und SIMON, 85).

Eine Verminderung der beta-Rezeptoren, bzw. deren Ansprechbarkeit, unter hochdosierter beta-adrenerger Therapie konnte im Tierexperiment (MUKHERJEE et al., 136) und auch in vitro an verschiedenen Zellen, insbesondere an Lymphozyten, gezeigt werden (MICKEY et al., 127; CONOLLY und GREENACRE, 33; GALANT et al., 53). Als Ursache für die katecholamin-induzierte Unterempfindlichkeit der Adenylcyclase werden Veränderungen der Membraneigenschaften, respektive des Rezeptormoleküls, angenommen (ANDERSON und JAWORSKI, 4). Verschiebungen der Relation von alpha- zu beta-Rezeptoren, zugunsten der alpha-Rezeptoren, wurden im Tierexperiment unter Bedingungen verminderter metabolischer Aktivität (Hypothermie, Hypothyreose) gefunden (AMER und BYRNE, 2; KUNOS et al., 101). Ähnliche Phänomene wurden auch beim Menschen beobachtet: So ließ sich ein verändertes Verhältnis von alpha- zu beta-Rezeptoren im Fettgewebe von nicht eingestellten juvenilen Diabetikern mittels Insulinsubstitution wieder normalisieren (ARNER und ÖSTMAN, 6). Entsprechendes wurde auch bei Hypothyreose gefunden, wo eine Substitutionstherapie die verminderte alpha-adrenerge Ansprechbarkeit im Unterhautfettgewebe wieder senken konnte (ROSENQVIST, 160, 161).

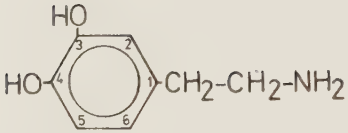
Auch SZENTIVANYI (184, 185) fand veränderte Relationen von alpha- zu beta-Rezeptoren im Lungengewebe (in vitro), als er klinisch unterschiedliche Patientenkollektive (normal, chronisch obstruktiv, reversible Obstruktion = Asthma bronchiale) verglich: Das normale Verhältnis von 1:5-8 (alpha:beta) war bei der chronisch obstruktiven Gruppe leicht (jedoch nicht statistisch signifikant) zugunsten der alpha-Rezeptoren verschoben. Bei Asthmatikern betrug es dagegen 1:1. Bei adrenergen Desensibilisierungsversuchen an Lymphozyten wurde bei

Gesunden eine deutliche Reduktion der Rezeptorzahl insgesamt (alpha und beta) gefunden, während das Verhältnis von alpha- zu beta-Rezeptoren gleich blieb. Eine Veränderung der Relation zugunsten der alpha-Rezeptoren wurde auch hier lediglich bei Patienten mit Asthma bronchiale, d.h. reversibler Obstruktion, gefunden, wohingegen die Gesamtzahl der Rezeptoren hier nur geringfügig abnahm. Bei diesen Patienten scheint also aufgrund des vermuteten Konfigurationswechsels der adrenergen Rezeptoren ("Interkonversion") eine krankheitsspezifisch verminderte Ansprechbarkeit auf beta-adrenerge Stimulation, möglicherweise in Verbindung mit einer gesteigerten Empfindlichkeit für alpha-adrenerge Reize (HENDERSON et al., 66), vorzuliegen.

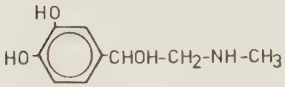
Dies sollte bei der Interpretation von Untersuchungen, die verminderte c-AMP-Spiegel in Leukozyten von beta-adrenerg therapierten Asthmatikern aufzeigen (KALISKER et al., 81; MORRIS et al., 133), Berücksichtigung finden. So wird schon seit den sechziger Jahren eine Herabsetzung der metabolischen Wirksamkeit beta-adrenerger Substanzen bei Asthmatikern im Vergleich zu Gesunden beobachtet (Lit. bei KAUKEL und RIEKENBERG, 86). Andere Untersuchungen zeigen, daß biochemische Parameter, z.B. c-AMP-Spiegel im Blut oder beta-Rezeptorendichte an Lymphozyten, unter beta-adrenerger Therapie verändert werden können, während klinische Befunde, wie Lungenfunktionsparameter oder subjektives Befinden des Patienten, unbeeinflußt blieben (JENNE et al., 77; von WICHERT und KAUKEL, 216; TASHKIN et al., 198). Eine Reihe weiterer klinischer Untersuchungen (davon ein Teil Langzeit-Studien) bestätigen eine unverminderte Ansprechbarkeit des Bronchialsystems auf beta-Sympathikomimetika in therapeutischen Dosen. Dabei wurde allerdings eine Abnahme der unerwünschten Wirkungen auf das Herz und die Skelettmuskulatur beobachtet (BHATIA und DAVIES, 15; LARSSON et al., 105, 109; PEEL und GIBSON, 149; REPSHER et al., 154; SVEDMYR et al., 181).

Hinsichtlich der widersprüchlichen Ergebnisse von tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen können einerseits Speziesunterschiede und differentes Verhalten verschiedener Organe und andererseits Dosisfragen eine Rolle spielen. Eine weitere Perspektive liefert eine neuere Untersuchung von van den BERG et al. (14): Im Laufe einer zweiwöchigen Behandlung mit therapeutischen Dosen von Terbutalin wurden verschiedene Parameter (FEV_1, c-AMP, Tremor) mehrfach direkt vor Medikamenteneinnahme und drei Stunden danach gemessen. Während die Maximalwerte nach Medikamenteneinnahme unverändert blieben, kam es im Laufe der Behandlung zu einem mäßigen Anstieg der Ausgangswerte vor Medikation. Die daraus resultierende Abnahme der Differenz zwischen beiden Werten wurde als relativ geringere Ansprechbarkeit auf das beta-Sympathikomimetikum gewertet. Die Patienten blieben aber aufgrund der gleichbleibend hohen Maximalwerte weiterhin bei subjektiv gutem Befinden. Daneben wurde eine Abnahme der beta-Rezeptoren an Lymphozyten dieser Patienten beobachtet. Diese Ergebnisse wurden als Schutzfunktion der Effektorzelle gegenüber einer zellulären Erschöpfung durch adrenerge Stimulation interpretiert.

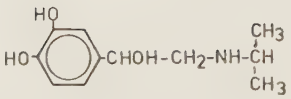
Eine Durchbrechung der Toleranzentwicklung scheint nach klinischen Beobachtungen und Untersuchungen mit Hilfe von Corticosteroiden möglich zu sein, deren "permissiver Effekt" die Ansprechbarkeit der beta-Rezeptoren erhöht oder wiederherstellt (ELLUL-MICALLEF und FRENCH, 44; TASHKIN et al., 198; TATTERSFIELD und HOLGATE, 198). Dies deckt sich mit der Beobachtung von SZENTVANYI (184), wonach Corticosteroide das gestörte Rezeptor-Verhältnis wiederherstellen können. HOLGATE et al. (69) sahen diesen permissiven Effekt auch bei mit Salbutamol desensitivierten gesunden Personen.



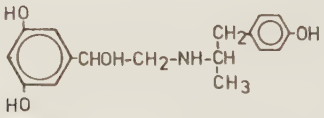
Phenyläthanolamin



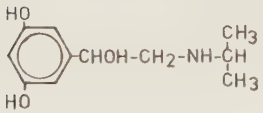
Adrenalin



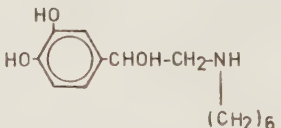
Isoprenalin



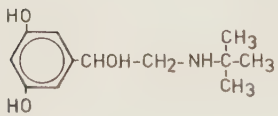
Fenoterol



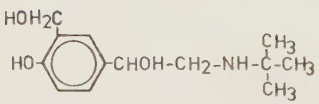
Orciprenalin



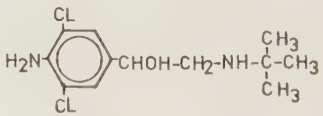
Hexoprenalin



Terbutalin



Salbutamol



Clenbuterol

Abb. 2: Strukturformeln von Phenyläthanolamin (Stammkatecholamin) und der gebräuchlichen Sympathikomimetika

3. Struktur-Wirkungsbeziehungen und ihre Rolle bei der Entwicklung "selektiver" $beta_2$-Sympathikomimetika

Seit der Synthese des Adrenalins bildet das Phenyl-äthanolamin das Grundskelett einer Vielzahl von sympathikomimetisch wirksamen Stoffen (siehe Abb. 2). Davon ausgehend bestehen für die Veränderung der pharmakologischen Eigenschaften im wesentlichen die folgenden Möglichkeiten (ENGELHARD, 45):

a. Durch Variation des Substituenten an der Aminogruppe der Seitenkette kommt es zu einer Verschiebung des pharmakologischen Wirkungsspektrums, d.h. zu einer unterschiedlich starken Stimulation der verschiedenen Rezeptortypen.

b. Aus einer Veränderung und/oder Verschiebung der phenolischen Hydroxylgruppen resultiert eine Abnahme der metabolischen Verletzbarkeit und damit eine längere Wirkungsdauer und/oder eine Verbesserung der enteralen Resorption.

ad a.: Entwicklung der beta- bzw. $beta_2$-Selektivität

Förderlich für die Erregung der alpha-Rezeptoren ist ein kleiner Substituent an der Aminogruppe der Seitenkette, wie z.B. Wasserstoff oder, in noch stärkerem Maße, ein Methylrest (CH_3). Daraus erklärt sich die überwiegend alpha-mimetische Wirkung des Noradrenalins, das daneben in geringerem Ausmaß die beta-Rezeptoren, speziell die $beta_1$-Rezeptoren, stimuliert. Beim Adrenalin dagegen resultiert aus der Einführung einer Methylgruppe nicht nur eine weitere Verstärkung der alpha-mimetischen Wirkung, sondern auch eine noch stärkere Erregung der beta-Rezeptoren ($beta_1$ und $beta_2$). Insgesamt ist Adrenalin daher das Sympathikomimetikum mit der stärksten Affinität zu allen adrenergen Rezeptoren (alpha, $beta_1$ und $beta_2$).

Wird der Substituent an der Aminogruppe größer als eine CH_3-Gruppe, z.B. in Form verzweigter Alkylgruppen, so resultiert daraus eine der Größe des Substituenten proportionale Zunahme der beta-mimetischen Wirkungen und weiterhin auch der $beta_2$-Selektivität: Isoprenalin und Orciprenalin mit einer Isopropylgruppe besitzen neben $beta_2$-mimetischen noch deutliche $beta_1$-sympathikomimetische Eigenschaften. Substanzen, die, wie z.B. Salbutamol, mit einer Butylgruppe substituiert sind, zeigen dagegen nur noch minimale $beta_1$-sympathikomimetische Wirkungen (ENGELHARD, 45; WELLHÖNER, 214).

Abb. 3 soll die geschilderten Zusammenhänge verdeutlichen.

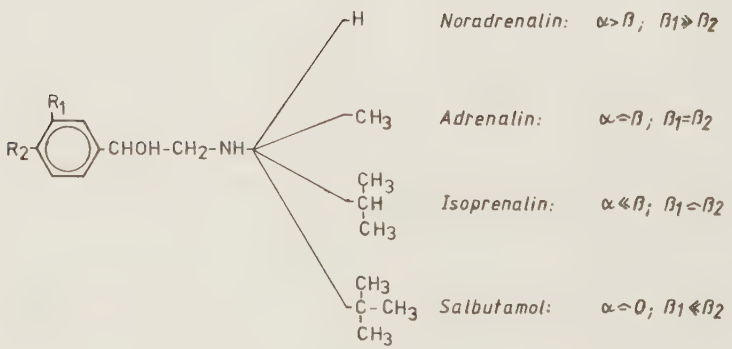


Abb. 3: Auswirkungen verschiedener N-Substituenten auf die Rezeptor-Spezifität sympathikomimetischer Stoffe

ad b.: Verminderung der metabolischen Verletzbarkeit

Für den Metabolismus sympathikomimetisch wirksamer Substanzen kommen in der Hauptsache die folgenden Abbauwege in Frage:

- Direkte Konjugation an einer der phenolischen Hydroxylgruppen, z.B. mit Schwefelsäure durch eine Sulfatase.
- Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) an der metaständigen phenolischen Hydroxylgruppe und nachfolgende Konjugation.
- Oxydative Desaminierung durch die Monoaminoxydase (MAO) an der Aminogruppe der Seitenkette.

Welcher dieser Wege im Einzelfall beschritten wird, hängt u.a. von der Applikationsform der jeweiligen Substanz ab (DAVIES, 36):
Nach intravenöser Injektion von Isoprenalin wurde sowohl im Blutplasma als auch im Urin überwiegend freies Isoprenalin gefunden.
Bei oraler Gabe sah man dagegen fast ausschließlich die konjugierte Form und kein freies Isoprenalin im Plasma, obwohl ein Anstieg der Pulsfrequenz auf das Vorhandensein einer geringen Menge von freiem Isoprenalin schließen ließ. Isoprenalin scheint in diesem Fall bereits während der Passage durch die Magen-Darmwand metabolisiert zu werden ("first pass metabolism"), so daß es in überwiegend unwirksamer Form in die Zirkulation gelangt (CONOLLY et al., 32).
Wenn Isoprenalin mit Hilfe eines Bronchoskopes direkt in den tieferen Atemwegen plaziert wurde, schien es zu einer partiellen Methylierung während der Resorption zu kommen. Im Urin fanden sich hier vorwiegend O-methylierte Metaboliten, dagegen kaum freies oder konjugiertes Isoprenalin (BLACKWELL et al., 16).
Im Gegensatz dazu beobachtete man bei der Inhalation mittels Dosieraerosol konjugiertes Isoprenalin als Hauptmetaboliten im Urin und daneben nur kleinere Mengen des O-methylierten Stoffes. Daraus wurde geschlossen, daß über 90% der inhalier-

ten Dosis verschluckt und dann in der Magen-Darmwand metabolisiert wird. Weniger als 10% wird auf inhalativem Wege wirksam und dabei entsprechend metabolisiert (DAVIES und Mitarbeiter, 16, 32, 36).

Die MAO ist vor allem für den intraneuronalen Abbau des Noradrenalins nach dessen Rückresorption in das präsynaptische Neuron verantwortlich. Daneben kommt die MAO, ebenso wie die COMT, in der Leber zur Wirkung. Eine Desaminierung durch die MAO kann durch einen großen Substituenten an der Aminogruppe der Seitenkette sterisch behindert werden (PERSSON und PERSSON, 150; SCHMUTZLER, 188).

Die an die Katecholamin-Struktur gebundene O-Methylierung durch die COMT kann entweder durch Isomerisierung der phenolischen Hydroxylgruppen von der 3,4- zur 3,5-Position verhindert werden, daraus resultiert die Gruppe der Resorchine (Orciprenalin, Terbutalin, Fenoterol) (PERSSON und PERSSON, 150), oder durch eine Veränderung der metaständigen phenolischen Hydroxylgruppe, wie beim Salbutamol (Saligenin-Gruppe) mittels einer Hydroxymethylgruppe (HARTLEY et al., 65; SCHMUTZLER, 188).
Diese COMT- und MAO-stabilen Phenyläthylamin-Derivate werden beim Menschen stattdessen überwiegend durch Konjugation, z.B. als Sulfat oder Glucoronat, in der Magen-Darmwand und Leber metabolisiert (DAVIES, 36; DENGLER und HENGSTMAN, 38; NILSON et al., 141; WALKER et al., 210).

Die folgende Abb. 4 faßt die Abbaumöglichkeiten der Sympathikomimetika am Beispiel des Isoprenalins zusammen.

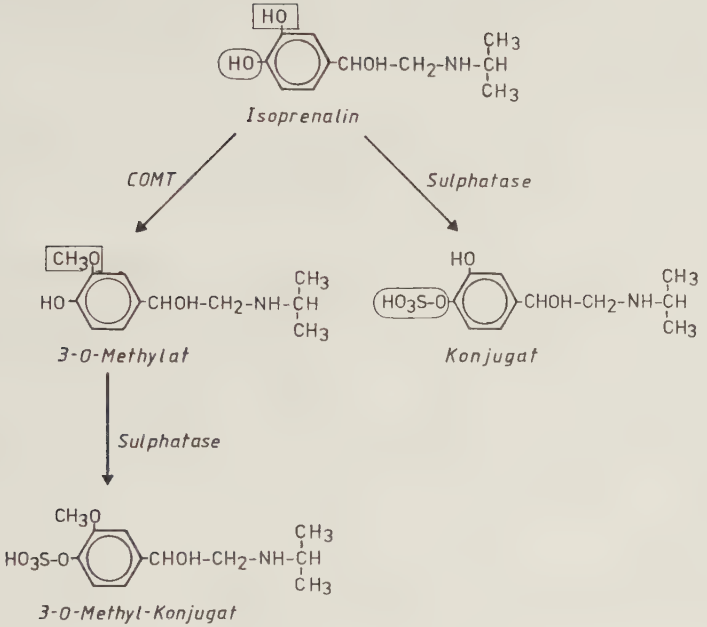


Abb. 4: Abbauwege und Metaboliten der Sympathikomimetika am Beispiel des Isoprenalins (DAVIES, 36)

4. Wirkungen

Eine Übersicht über die Verteilung der adrenergen Rezeptoren in verschiedenen Organen und Geweben sowie über die durch sie vermittelten Wirkungen bietet die folgende Tabelle 1 (nach H. WELLHÖNER, 214):

Organ	Rezeptortyp	Wirkung
HERZ		
Sinusknoten	β_1	Tachycardie, Zunahme der Automatie
Vorhöfe	β_1	Zunahme v. Kontraktionskraft und Leitungsgeschwindigkeit
AV-Knoten	β_1	Zunahme der Überleitungsgeschwindigkeit
Purkinjesystem	β_1	Zunahme d. Leitungsgeschw.
Ventrikel	β_1	Zunahme der Kontraktionskraft
GEFÄSSE		
Muskel, Leber	β_2 (α)	weit (eng)
Coronargefäße	β (α)	weit (eng)
Mesenterialgefäße	β (α)	weit (eng)
Haut	α (β)	eng (weit)
Niere, Milzkapsel	α (β)	eng (weit)
BRONCHIALMUSKULATUR	β_2 (α)	Relaxation (Kontraktion)
UTERUS	β_2 (α)	Dilatation (Kontraktion), abhängig v. Hormonspiegel
Darmmotilität	β_1	Hemmung
Sphincteren in Magen, Darm, Harnblase	α	Kontraktion
M. dilatator pupillae	α	Kontraktion, Mydriasis
Leber, Muskel	β_2, α	Glykogenolyse
Fettgewebe	β_1	Lipolyse
Juxtaglomeroläre Zellen	β_1	Reninfreisetzung
Mastzellen	β_2	Hemmung d. Histaminfreisetzung

Von besonderem Interesse ist hier die therapeutische Wirksamkeit der beta$_2$-Sympathikomimetika bei der Behandlung des Asthma bronchiale. Sie beruht auf einem Zusammenspiel verschiedener Mechanismen und Angriffspunkte:

Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur

nach dem im Abschnitt über adrenerge Rezeptoren beschriebenen Wirkungsmechanismus der Rezeptor-Stimulation.

Hemmung der Mediatorfreisetzung aus "Target-Zellen"

Neben den beschriebenen nervalen Faktoren sind für die Regulation des bronchomotorischen Tonus auch humorale Faktoren, die Mediatoren, von Bedeutung. Sie liegen in den "Target-Zellen" (Mastzellen, basophile Granulozyten) entweder präformiert vor oder können dort synthetisiert werden (KÖNIG, 94). Im folgenden werden die pathogenetisch wichtigsten Mediatoren beim Asthma bronchiale genannt:

- Histamin
- Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels:
  Prostaglandine und Thromboxane (DAWSON et al., 37; HAMBERG et al., 61)
  "SRS-A" (slow reacting substance of anaphylaxis), identifiziert als Leukotrien C_4, D_4 und wohl auch E_4 (MORRIS et al., 132; MURPHY et al., 137; ÖRNING et al., 142)
  "ECF-A" (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis), vermutlich identisch oder nahe verwandt mit Leukotrien B_4 und daneben mit 12-HETE und 5-HPETE (CZARNETZKI, 35; KÖNIG et al., 95)
- NCF (neutrophil chemotactic factor) (ATKINS et al., 9)
- PAF (platelet activating factor) (HANAHAN et al., 62)
- Kinine (Bradykinin) (BRENNER, 19; COLLIER et al., 28, 29; KUNKEL, 99)

Die zuerst von SCHILD (187) beschriebene und von LICHTENSTEIN und MARGOLIS (116) wiederentdeckte Hemmung der Histaminfreisetzung aus menschlichen Leukozyten durch Adrenalin regte zu zahlreichen Untersuchungen über die Regulation der Mediatorfreisetzung an. Auch hier wird den cyclischen Nucleotiden, in Verbindung mit Calcium-Ionen, eine zentrale Rolle zugewiesen, wobei c-AMP und c-GMP einen antagonistischen Effekt zu besitzen scheinen (KALINER et al., 79, 80). In verschiedenen in-vitro Modellen, insbesondere auch bei passiv sensibilisiertem menschlichen Lungengewebe, führt beta-adrenerge Stimulation mit Adrenalin oder Isoprenalin zu einem Anstieg von intrazellulärem c-AMP und zu dosisabhängiger Hemmung der Mediatorfreisetzung (ASSEM und SCHILD, 8; LICHTENSTEIN, 115; ORANGE et al., 145).

Verbesserung der mucociliaren Clearance

Ein weiterer Faktor der Pathogenese obstruktiver Atemwegserkrankungen ist in Fällen, die mit Hypersekretion einhergehen, die Insuffizienz der tracheobronchialen Selbstreinigung. Dieser Mechanismus, die "mucociliare Clearance", beruht im wesentlichen auf dem Zusammenspiel zweier Komponenten: der Funktion des Flimmerepithels (Flimmerfunktion) und der Beschaffenheit des tracheobronchialen Sekretes.

Die Flimmerepithelzelle einer gesunden Bronchialschleimhaut enthält in ihrer Oberfläche etwa 200 Cilien, die sich in konstanter Bewegung befinden. Dabei erfolgt der effektive Flimmerschlag in cranialer Richtung und ist kräftiger und 2-3 mal schneller als der Rückschlag (KONIETZKO, 96). Die Flimmerbewegungen sind koordiniert, jedoch nicht über die gesamte Epithelfläche, sondern in Feldern, von denen jedes seine individuelle Schlagrichtung und Flimmeraktivität besitzt. Diese Aktivität nimmt nach cranial, also in Richtung der Sekretelimination, stark zu. Daneben spielen auch Temperatureinflüsse eine Rolle: So führt Temperaturerhöhung zu einer deutlichen Steigerung der Flimmeraktivität (IRAVANI und MELVILLE, 74).

Das normale Tracheobronchialsekret besteht zu 95% aus Wasser und nur zu 5% aus festen Bestandteilen, deren wichtigste Makromoleküle die "Mucus-Glycoproteine" mit einem Anteil von 50-80% sind (BOAT und MATTHEW, 18; ROBERTS, 157). Es kann in zwei Komponenten unterteilt werden: in die Interciliarflüssigkeit mit wässriger Konsistenz (Solphase), für deren Produktion die zwischen den Cilien liegenden Mikrovilli verantwortlich zu sein scheinen, sowie in den muköseren eigentlichen Schleim (Gelphase), der in den Becherzellen und Schleimdrüsen produziert wird und als Vehikel für die Elimination abgeschiedener Stoffe dient (IRAVANI und MELVILLE, 74).

Unter pathologischen Bedingungen, z.B. bei Bronchitis, kommt es durch Störung sowohl der Sekretion als auch der Ciliartätigkeit zur Insuffizienz der mucociliaren Klärfunktion. So fanden IRAVANI und MELVILLE (74) als ersten Schritt der Sekretionsstörung eine zahlenmäßige Abnahme der normalen, nicht viskösen Interciliarflüssigkeit, die durch einen zähen, festsitzenden Sekretbelag ersetzt wird. Eine Folge davon ist u.a. die Behinderung der Cilienbewegungen. Weitere Störungen der Ciliartätigkeit sind Umkehr des effektiven Flimmerschlages und mangelnde Koordination der Schlagrichtung.

Ein positiver Einfluß der beta-Sympathikomimetika auf die mucociliare Clearance wurde sowohl an Tieren als auch beim Menschen, z.B. mit Hilfe radioaktiv markierter Testaerosole (FELIX et al., 49), beobachtet. Dabei zeigte sich allerdings keine Korrelation zwischen Beschleunigung der Clearance und Verbesserung der Ventilation. Diese beiden Parameter scheinen daher unabhängig voneinander zu sein (MOSSBERG et al., 134). Zwei nebeneinander bestehende Mechanismen sollen für die Verbesserung der mucociliaren Clearance verantwortlich sein:

- Eine Zunahme der Flimmeraktivität durch beta-Sympathikomimetika wurde tierexperimentell und auch beim Menschen nachgewiesen (van AS, 7; IRAVANI, 72; Übersicht bei WANNER, 210).

- Eine veränderte Bildung und Zusammensetzung des Bronchialsekretes wird diskutiert. So haben NADEL (138) und PHILIPS et al. (151) einen direkten Einfluß der beta-Sympathikomimetika auf den Flüssigkeits- und Ionentransport in der Bronchialschleimhaut beschrieben. In weiteren Tierexperimenten wurden im einzelnen eine Steigerung der Sekretproduktion und , indirekt auch beim Menschen, eine Verbesserung der Sekretolyse sowie eine Zunahme der Spinnbarkeit, also eine Abnahme der Sekret-Viskosität, nachgewiesen (IRAVANI und MELVILLE, 73; MEDICI und CHODOSH, 126).

Für die Beeinflußbarkeit der mucociliaren Clearance besteht beim Menschen eine starke intraindividuelle Streuung, die nach Untersuchungen an Zwillingen auf konstitutionellen Faktoren zu beruhen scheint (CAMNER, 22). Weiterhin können Untersuchungsergebnisse dadurch beeinflußt werden, daß bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen Deposition und Elimination von Testaerosolen verändert sein können (KONIETZKO et al., 97). Dies sollte bei der Interpretation der an Menschen erhobenen Befunde, bzw. bei der Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen, berücksichtigt werden.

5. Unerwünschte Wirkungen

Durch die Entwicklung der neuen $beta_2$-Sympathikomimetika konnten die durch $beta_1$-Stimulation hervorgerufenen kardialen Nebeneffekte stark eingeschränkt werden. Vor allem bei Überdosierung und systemischer Gabe können aber auch hier noch Zeichen einer kardialen Stimulation, wie Tachykardie und/oder Anstieg des systolischen Blutdrucks bei erniedrigten diastolischen Werten, auftreten. Letzteres wird allerdings durch eine periphere Vasodilatation, vermittelt über die beta-Rezeptoren der Gefäßmuskulatur, hervorgerufen und kann dann zu einer reflektorischen Tachykardie führen (GIBSON und COLTART, 55; SCHULZE-WERNINGHAUS, 190).

Unter pathologischen Bedingungen wie Hypoxie, Hyperkapnie und Rechtsherzbelastung kam es tierexperimentell nach Gabe von Isoprenalin zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die jedoch unter der Therapie mit den neueren $beta_2$-Sympathikomimetika bisher nicht nachgewiesen werden konnten (COLLINS et al., 30; LOCKETT, 119). Dasselbe gilt für die Vorstellung, daß beta-Sympathikomimetika zu einer paradoxen Hypoxämie infolge intrapulmonaler Shunts oder durch Eröffnung intrapulmonaler av-Anastomosen führen können, also die Perfusion in weiterhin schlecht belüfteten Lungenabschnitten steigern und so den Euler-Liljestrand-Mechanismus durchbrechen können (KNUDSON und CONSTANTINE, 91; McFADDEN und LYONS, 123).
Auch verschiedene metabolische Wirkungen wurden beschrieben: So soll $beta_2$-Stimulation zu einem Abfall der Plasma-Kalium-Konzentration sowie zu einem Anstieg von Plasma-Insulin, Blutzucker und freien Fettsäuren führen, wobei diese Effekte bei Asthmatikern geringer ausgeprägt zu sein scheinen als bei Gesunden (FERLINZ et al., 50; MASSARA et al., 122; RILEY, 156).
Die wichtigste Bedeutung besitzt der Muskeltremor als dosisbegrenzender Nebeneffekt der $beta_2$-Sympathikomimetika. MARSDEN et al. (120) zeigten, daß es sich um eine Verstärkung des physiologischen Muskeltremors handelt, die auf peripherer beta-adrenerger Stimulation der Skelettmuskulatur beruht, da sie sich durch intraarterielle Injektion von Propanolol gezielt an einem Arm aufheben ließ. Es konnte weiterhin festgestellt werden, daß der Tremor durch $beta_2$-adrenerge Stimulation hervorgerufen wird, da er sich nicht durch sog. selektive $beta_1$-Rezeptoren-Blocker inhibieren ließ (LARSSON und SVEDMYR, 108) und somit vermutlich auf einer Synchronisation der Einzelfaserkontraktionen beruht. Bei scheinbar gleichbleibender bronchospasmolytischer Wirkung zeigt die Skelettmuskulatur jedoch eine Toleranzentwicklung dem Tremor gegenüber (LARSSON et al., 109).
Relativ häufig werden auch zentrale Nebenwirkungen beobachtet wie Nervosität, Unruhe, seltener Angstgefühle oder Euphorie (KAMBUROFF et al., 83; SCHULZE-WERNINGHAUS, 190).

Für alle Nebenwirkungen gilt, daß sie nach systemischer Gabe häufiger und intensiver auftreten als nach oraler Gabe und am schwächsten nach inhalativer Gabe ausgeprägt sind (KAIK et al., 78; THIRINGER und SVEDMYR, 202). Der Grund dafür ist vor allem darin zu sehen, daß zur Erzielung einer gleichstarken Bronchodilatation bei inhalativer Applikation eine deutlich geringere Wirkstoffmenge zur Anwedung kommt als bei oraler oder systemischer Gabe. Gerade für die orale Anwendung werden aufgrund der zumindest teilweisen Verstoffwechselung in der Magen-Darmwand und in der Leber (siehe Kapitel über Struktur-Wirkungsbeziehungen) wesentlich höhere Wirkstoffmengen benötigt, um ausreichend hohe Plasmaspiegel zu erzielen, als bei der Inhalation. Daneben wird der Wirkstoff im Falle der oralen Gabe und besonders nach systemischer Gabe mit dem Blutstrom gleichmäßig im Organismus verteilt (KAIK et al., 78).

Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über annähernd äquipotent bronchospasmolytisch wirksame Dosen (in mg) verschiedener Sympathikomimetika und verschiedener Applikationsformen (nach KAIK et al., 78):

	Dosier-Aerosol	Tabletten (oral)
Isoprenalin (Aludrin^{R})	0,6-0,8 (6-8 Hub)	-
Orciprenalin (Alupent^{R})	2,25 (3 Hub)	20 - 30 (1-1,5 Tabl.)
Hexoprenalin (Etoscol^{R})	0,4 (2 Hub)	1,0-1,5 (2-3 Tabl.)
Terbutalin (Bricanyl^{R})	0,5 (2 Hub)	5,0 (2 Tabl.)
Salbutamol (Sultanol^{R})	0,2 (2 Hub)	6,0-8,0 (3-4 Tabl.)
Fenoterol (Berotec^{R})	0,4 (2 Hub)	ca. 5,0 (2 Tabl.)
Clenbuterol (Spiropent^{R})	-	> 0,04 (>2 Tabl.)

IV. Bitolterol

1. Struktur und Pharmakokinetik

Bitolterol ist ein α-(tert-Butylamino)methyl-3,4-dihydroxybenzyl-alkohol-3,4-di(p-Toluat)-methansulfonat, ein sympathikomimetisch wirksames Diester-Amin (siehe Abb. 5, I).

Diese Verbindung repräsentiert ein neues Konzept, speziell zur Verbesserung der enteralen Resorption, in der (oralen) Therapie mit sympathikomimetischen Bronchodilatatoren: Die phenolischen Hydroxylgruppen des Bitolterols sind durch eine Veresterung vor dem Abbau durch die COMT und durch Sulfatasen geschützt, so daß das intakte, aber inaktive Molekül als "prodrug" (SINKULA, 176) enteral resorbiert wird. Erst durch langsame Hydrolyse durch Gewebe-Esterasen wird das aktive Katecholamin N-t-Butylarterenol, Colterol (siehe Abb. 5, II), freigesetzt. Auf diese Weise soll ein Depot-Effekt, d.h. eine protrahierte Wirkungsdauer, zustande kommen (MINATOYA, 130). Zusätzlich zur strukturell bedingten $beta_2$-Selektivität soll die Wirkung auf die bronchialen $beta_2$-Rezeptoren dadurch unterstützt werden, daß Bitolterol eine stärkere Anreicherung in der Lunge als im Herzen zeigt und außerdem eine größere Esterase-Aktivität in der Lunge gegenüber dem Herzen zu bestehen scheint (MINATOYA, 130; SHARGEL et al., 169, 170).

Am Tier besitzt die freigesetzte Wirkform, Colterol, im Vergleich zum chemisch verwandten Isoprenalin (siehe Abb. 5, III) stärkere bronchodilatatorische Aktivität bei gleichzeitig verminderter kardialer Stimulation. Die experimentellen Ergebnisse ließen somit einen potenten Bronchodilatator mit guter $beta_2$-Selektivität und langer Wirkungsdauer nach oraler Applikation erwarten (MINATOYA, 130; TULLAR et al., 205).

Abb. 5 stellt die erwähnten Zusammenhänge und die entsprechenden Strukturformeln dar.

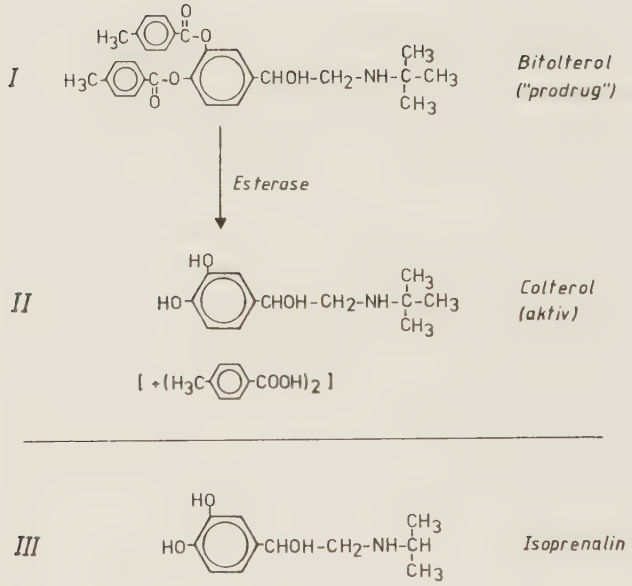


Abb. 5: Strukturformeln von Bitolterol, Colterol (Wirkform) und dem chemisch verwandten Isoprenalin

2. Experimentelle Untersuchungen

a. Bronchodilatatorische und/oder chronotrope Aktivität

Zur Beurteilung der Resorptionsverhältnisse von Bitolterol, Isoprenalin und Colterol wurde die jeweilige bronchodilatatorische Potenz nach intravenöser Gabe und nach intraduodenaler Applikation dosisbezogen verglichen. Das Verhältnis (intravenös:intraduodenal) betrug dabei für Bitolterol 2:1, für Colterol 200:1 und für Isoprenalin 960:1, d.h. Bitolterol wurde deutlich besser resorbiert.

Die Wirkungsdauer betrug für Bitolterol sowohl nach intravenöser als auch nach intraduodenaler oder intratrachealer Applikation mindestens 5 Stunden und war damit deutlich länger als diejenige von Colterol und Isoprenalin mit 1 bis maximal 2 Stunden. Colterol besaß dagegen nach allen Applikationsformen ein höheres Wirkungsmaximum als Bitolterol. Gleiches gilt auch für Isoprenalin, allerdings nur nach intravenöser und intratrachealer Gabe. Diese Werte wurden bei bronchodilatatorisch äquipotenten Dosen ermittelt.

Zur Ermittlung der Nebenwirkungsrate wurde für Bitolterol, Colterol, Isoprenalin und Salbutamol die bronchodilatatorische Potenz zur chronotropen Aktivität ins Verhältnis gesetzt. Nach intravenöser Applikation lag die derart gefundene Rate (Bronchodilatation:Chronotropismus) für Bitolterol 22-fach über der von Isoprenalin und etwa 6-fach über der von Colterol und Salbutamol. Nach intraduodenaler und intratrachealer Applikation schien Salbutamol eine etwas stärkere und auch länger anhaltende chronotrope Wirkung zu besitzen als Bitolterol.

(MINATOYA, 129, 130)

b. Untersuchungen zum Metabolismus

Bei Untersuchungen an Hunden, Ratten und beim Menschen wurden Resorption, Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus von Tritium-markiertem Bitolterol untersucht:

Beim Menschen war die Resorption der Radioaktivität nach einer einzelnen oralen Dosis ausreichend. Die Spitzenwerte lagen hier nach 0,5 bis 2 Stunden bei 11% der verabreichten Radioaktivität. Beim Hund war die Resorption schlechter. Hier wurden nach 0,5 bis 1 Stunde maximal 4% gemessen. Hinsichtlich der Metaboliten im menschlichen Plasma betrug der Anteil von freiem ^{3}H-Bitolterol an der Gesamtaktivität maximal 1% (nach 1 Stunde). Zur gleichen Zeit wurden je 3% freies und 3-O-methyliertes ^{3}H-Colterol gemessen; den größten Anteil hatten vermutlich Konjugate von Bitolterol und 3-O-Methyl-Colterol.

Die Verteilungsmuster der Radioaktivität zeigten nach intravenöser Applikation bei Hund und Ratte eine deutliche Anreicherung im Lungengewebe im Vergleich zu Blutplasma und Herz. Der Anteil an intaktem Ester (Bitolterol) in der Lunge betrug dabei 26-46% (Hund). Nach intraduodenaler Applikation beim Hund wurde zwar eine deutlich höhere Aktivität in der Lunge als im Plasma gefunden, aber nur geringfügig mehr Aktivität in der Lunge als im Herzen, wobei der Anteil an intaktem Ester in der Lunge hier 4-14% betrug. Der größte Anteil der Radioaktivität in der Hundelunge wurde O-Methyl-Colterol zugeschrieben.

Die nach 72 Stunden gemessene Ausscheidung der Radioaktivität betrug beim Menschen im Urin 85% und in den Fäces 8%, beim Hund 58% (Urin) und 22% (Fäces) und bei der Ratte 65% (Urin) und 24% (Fäces).

Der Metabolismus von ^{3}H-Bitolterol scheint bei Mensch, Ratte und Hund ähnlich zu sein. Im Urin wurden als Metaboliten Colterol und 3-O-Methyl-Colterol in freier und konjugierter Form identifiziert. Es wurde kein intakter Ester (Bitolterol) gefunden. Der Anteil an freiem Colterol lag bei 2,1 bis 3,7%. Den größten Anteil an der ausgeschiedenen Radioaktivität besitzt in der frühen Ausscheidungsphase (bis 4 Stunden) konjugiertes Colterol, was auf eine Hydrolyse und anschließende Konjugation bei der Resorption in der Magen-Darmwand schliessen läßt. In der folgenden Ausscheidungsphase (4-72 Stunden) nimmt der Anteil an konjugiertem Colterol prozentual wieder ab, und der Anteil an freiem und konjugiertem 3-O-Methyl-Colterol nimmt stattdessen zu. Dies weist darauf hin, daß auch Bitolterol in intakter Form resorbiert wird. Der Metabolismus des Bitolterol scheint demnach im Prinzip dem Metabolismus des Isoprenalins (beschrieben im Kapitel über Struktur-Wirkungsbeziehungen) zu entsprechen.
In den Fäces des Menschen wurden überwiegend freies ^{3}H-Bitolterol und ^{3}H-Colterol gefunden. Dabei könnte es sich um nicht resorbierte oder um biliär ausgeschiedene Anteile handeln.

Die Untersuchungen ergaben zusammengefaßt folgenden metabolischen Weg für Bitolterol:
Der intakte Ester (Bitolterol) wird zunächst durch Esterasen zum aktiven Katecholamin (Colterol) hydrolysiert. Dieses kann unverändert oder als Konjugat ausgeschieden werden. Ein Teil des Colterols wird dagegen durch die COMT 3-O-methyliert und dann als freies oder konjugiertes 3-O-Methyl-Colterol ausgeschieden (siehe Abb. 6).

(SHARGEL et al., 169, 170, 171)

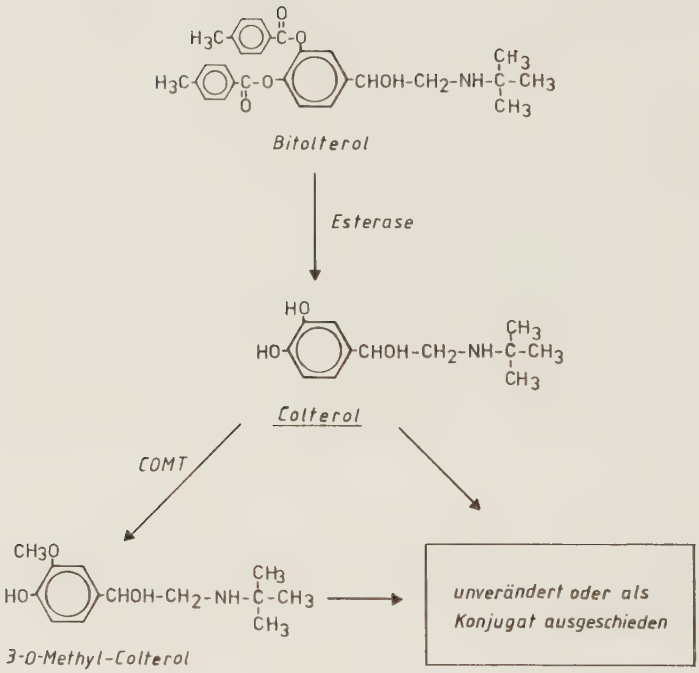


Abb. 6: Abbauwege und Metaboliten von Bitolterol

c. In-vitro-Untersuchungen zur Hydrolyse

Das bei der Hydrolyse von Bitolterol entstehende Produkt konnte als Colterol, das "Stamm"-Katecholamin von Bitolterol, identifiziert werden. Hinsichtlich der Hydrolyserate wurde menschliches Gewebe aus Lunge, Leber, Niere und Gehirn untersucht. Die Hydrolyse war am intensivsten in der Leber, schwächer in den Nieren und besonders gering in der Lunge. Im Gehirn war sie so schwach, daß eine genaue Bestimmung nicht mehr möglich war. Im Gewebe verschiedener Tierspezies (Affe, Hund, Meerschweinchen, Maus) wurde in allen Fällen eine höhere Hydrolyserate in der Lunge als im Herzen gefunden. Besonders hohe Werte ergaben sich für Leber, Intestinum und Pankreas, im Gegensatz zu sehr niedrigen Raten in Gehirn, Herz und Blutplasma. Durch Chloralhydrat konnte die Katechol-Esterase im Serum von Mensch und Hund inhibiert werden.

(STERLING-WINTHROP RESEARCH INSTITUTE, 192)

d. Toxikologie

Akute Toxizität

Bei Ratten und Mäusen führten hohe Dosen von Bitolterol oral (bis 8000 mg/kg Körpergewicht) oder intravenös (bis 63 mg/kg) zu folgenden Symptomen der akuten Toxizität: allgemeine Schwäche, Salivation, Zyanose, Dyspnoe, Atemdepression, Tremor, Ataxie, Krämpfe. Der Tod trat z.T. verzögert nach 3 bis 4 Tagen auf. Die überlebenden Tiere erschienen nach 7 Tagen wieder normal und zeigten im wesentlichen keine geweblichen Veränderungen. Die Untersuchung verstorbener Tiere zeigte u.a. Petechien des Lungengewebes sowie kongestive Bezirke in Lunge und Dünndarm. Die gleichzeitige Gabe von hohen Prednisolon-Dosen und der zuvor ermittelten LD_{50} ergab bei Ratten keinen Hinweis auf Wechselwirkungen.

Bei Hunden führte die orale Gabe steigender Bitolterol-Dosen (0,5 bis 2500 mg/kg) zu einem Anstieg der Herzfrequenz, Erbrechen, Mydriasis und Inaktivität. Dosen ab 500 mg/kg wurden nicht mehr toleriert. Die Autopsie verstorbener Tiere ergab eine Hyperämie und Ulzerationen der intestinalen Mucosa.
Bei Kaninchen zeigten sich ab Dosen von 5000 mg/kg (oral) Intoleranzerscheinungen wie Erschöpfung, Salivation, Anstieg der Atemfrequenz, Dyspnoe und Ataxie.

Subakute Toxizität

Bei Rhesusaffen und Ratten wurde die mehrwöchige orale Gabe von Bitolterol ab einer Dosis von 500 mg/kg nicht mehr toleriert. Es kam zu Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Salivation, Bradykardie, Blutdruckabfall sowie zu Atemdepression oder Hyperpnoe. Daneben fand sich ein Anstieg von SGOT und Harnstoff-N sowie eine Zunahme des Herzgewichtes. Autoptisch sah man myokarditische Veränderungen und Hypertrophie des Herzmuskels. Die gleichzeitige Gabe von Prednisolon (5 mg/kg/die) ergab keinen Hinweis auf Interaktionen.

Chronische Toxizität

Die orale Gabe von Bitolterol (0,095 bis 295 mg/kg/die) über ein Jahr führte beim Hund zu folgenden Symptomen der Unverträglichkeit: Erbrechen, Gewichtsverlust, Entkräftung, Dyspnoe, Tachykardie, Rhythmusstörungen (AV-Block), Repolarisationsstörungen vom anoxämischen und/oder ischämischen Typ. Weiterhin kam es zu einem Anstieg von SGOT, SGPT und Cholesterin sowie zum Hb-Abfall. Histopathologisch wurden intramyokardial narbenartige, fibrotische Läsionen gefunden.
Bei Ratten fand sich im wesentlichen ein Abfall der Erythrozyten, daneben bei männlichen Tieren eine Gewichtszunahme von Herz und Nieren und bei weiblichen Tieren eine Gewichtszunahme der Nebennieren.

Teratogenität, Einfluß auf Fertilität und Fortpflanzung

Nach oraler Gabe von 1 bis 49 mg/kg Bitolterol bei weiblichen Ratten und Kaninchen vor und/oder während und/oder nach der Schwangerschaft sah man weder Toxizitätserscheinungen bei den Muttertieren noch Veränderungen hinsichtlich Fertilität, Fortpflanzungsverhalten, Schwangerschaftsverlauf, Geburtsvorgang, Laktation oder postnataler Versorgung der Jungtiere. Es zeigte sich keine Embriotoxizität oder Teratogenität, die Lebensfähigkeit und das Wachstum der Jungtiere waren normal. Gewebliche Veränderungen waren ebenfalls nicht nachzuweisen.

Bei graviden Mäusen war dagegen nach oraler Gabe von 5 bis 25 mg/kg Bitolterol, vom 6. bis 15. Tag nach Konzeption (Blastemzeit), neben sonst normalen Parametern die Embriotoxizität minimal erhöht. Schon SZABO et al. (182) hatten beobachtet, daß subcutane Injektion von Isoprenalin, Salbutamol oder Carbuterol bei der Maus zu vermehrtem Auftreten von Mißbildungen, speziell zu Gaumenspalten, führt. Aus diesem Grund erhielten Mäuse vom 6. bis 15. Tag p.c. 2 bis 10 mg/kg Bitolterol oder 10 mg/kg Isoprenalin subcutan. Wie erwartet sah man eine leichte, dosisunabhängige Zunahme von Blastopathien, besonders von Gaumenspalten, z.T. assoziiert mit Mißbildungen der Extremitäten (Syndaktylie, Ektodaktylie). Dabei traten mehr Mißbildungen unter Isoprenalin als unter Bitolterol auf. Es handelt sich hier anscheinend um einen für die Maus spezifischen Effekt. Im übrigen war der Schwangerschaftsverlauf unauffällig.

Bei männlichen Ratten hatte die orale Gabe von 2,8 oder 32 mg/kg Bitolterol über 70 Tage keinen Einfluß auf die Gonadenfunktion, und es zeigten sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich Fertilität oder Fortpflanzungsverhalten.

(STERLING-WINTHROP RESEARCH INSTITUTE, 192)

3. Klinische Untersuchungen

Veröffentlichungen liegen bisher nur für Bitolterol-Aerosol vor:
In einer doppel-blind Untersuchung an 24 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale wurden Bitolterol- und Isoprenalin-Aerosol jeweils gegen Placebo verglichen. Hinsichtlich der maximalen Wirkung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei Isoprenalin sein Wirkungsmaximum früher (nach ca. 5 Minuten) erreichte als Bitolterol (nach 1 bis 2 Stunden). 2 bis 3 Hub à 250 µg Bitolterol hatten aber eine deutlich längere Wirkungsdauer, 6 bis 7 Stunden, als 2 Hub à 250 µg Isoprenalin. Im Vergleich zu Bitolterol zeigte sich nach Isoprenalin ein statistisch signifikanter Anstieg des diastolischen Blutdrucks. Daneben wurden keine wesentlichen Einflüsse auf Herz- oder Atemfrequenz und keine Unverträglichkeitsreaktionen gesehen (KASS und MINGO, 84).
In einem sechswöchigen doppel-blind Vergleich zwischen Bitolterol- und Isoprenalin-Aerosol wurden 3 bis 4mal täglich 1050 µg Bitolterol oder 255 µg Isoprenalin inhaliert. Wirkungsbeginn, innerhalb von 5 Minuten, und Wirkungsmaximum waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Wirkungsdauer betrug nach Bitolterol ca. 3,4 Stunden gegenüber ca. 1,2 Stunden nach Isoprenalin. Es wurden keine Tachyphylaxieerscheinungen beobachtet (WEBB et al., 212).
Ein Vergleich zwischen Bitolterol- und Metaproterenol- (Orciprenalin-) Aerosol an je 10 Patienten ergab bei Inhalation von 2 Hub Bitolterol (= 700 µg) oder 2 Hub Metaproterenol (= 1300 µg) keine signifikanten Unterschiede. Eine signifikante Bronchodilatation wurde in der Zeit von 5 Minuten bis 3 Stunden nach Inhalation beobachtet, wobei das Wirkungsmaximum nach 1 Stunde gemessen wurde. Je ein Patient berichtete über vorübergehende Palpitationen nach Bitolterol bzw. über vorübergehendes Schwindelgefühl nach Metaproterenol. Daneben wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen festgestellt (COCKCROFT et al., 26).

V. Eigene Untersuchungen

1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bitolterol (Win. 32.784)-8 mg-Tabletten im Vergleich zu Salbutamol-4 mg-Tabletten bei Patienten mit Asthma bronchiale, d.h. chronischer reversibler Atemwegsobstruktion, zu ermitteln.

2. Studiendesign

Bitolterol und Salbutamol wurden unter Anwendung eines doppel-blind crossover Designs über einen Zeitraum von insgesamt 8 Wochen, d.h. jedes Medikament über 4 Wochen, verabreicht.

3. Patientenkollektiv

Es wurden 13 Patienten, 6 Frauen und 7 Männer, mit mittelschwerem intrinsic Asthma bronchiale in die Untersuchung aufgenommen. Ihr Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren (34 bis 76 Jahre). Anamnestisch war eine durchschnittliche Dauer der Erkrankung von 20 Jahren (6 bis 46 Jahre) zu ermitteln.
(siehe Tab. 4)
Es hatten folgende Ausschlußkriterien gegolten:

- Patienten unter 18 und über 76 Jahren.
- Patienten mit einem Gewicht unter 50 oder über 110 ± 5 kg.
- Patienten mit nicht reversibler Atemwegsobstruktion.
- Gebärfähige Frauen, die kein IUP oder orales Kontrazeptivum anwenden.
- Patienten mit klinisch signifikanten renalen, hepatischen, kardiovaskulären oder anderen schweren Erkrankungen.

- Patienten mit schwerer Hypertonie, Koronarinsuffizienz, klinisch signifikanten tachykarden Rhythmusstörungen, Hyperthyreose oder mit nicht eingestelltem Diabetes mellitus.
- Patienten mit ernsten pulmonalen Komplikationen wie z.B. dekompensiertes Cor pulmonale, klinisch signifikante sekundäre Polyzythämie.
- Bekannter Alkoholismus.
- Patienten mit bekannter Idiosynkrasie oder Überempfindlichkeit gegen die Prüfsubstanzen oder andere Sympathikomimetika.

Folgende Begleitmedikation galt als Ausschlußkriterium:

- Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Diuretika
- Chloralhydrat
- andere als die untersuchten oralen beta-Sympathikomimetika; inhalative Anwendung war erlaubt.

Die Patienten sollten an den Untersuchungstagen mit Lungenfunktion nicht rauchen und 4 bis 6 Stunden vor der Messung keine Bronchodilatatoren anwenden.
Die Patienten waren über Sinn und Ablauf der Studie aufgeklärt und nahmen freiwillig an den Untersuchungen teil.

4. Voruntersuchungen

Vor Beginn der eigentlichen Studie wurde als Screening bei allen Patienten eine Lungenfunktionsdiagnostik im Bodyplethysmographen der Firma Jäger-Würzburg (volumenkonstant) durchgeführt, um den Obstruktionsgrad und dessen Reversibilität zu ermitteln. Die Lungenfunktion wurde vor und 15 Minuten nach Inhalation von 2 Hub Salbutamol (= 200 µg) durchgeführt. Von den gemessenen Parametern wurden dabei das forcierte expiratorische Volumen in der 1. Sekunde (FEV_1) und der Atemwegswiderstand (R_{aw}) für die Auswertungen besonders berücksichtigt:

- Zur Beurteilung des Obstruktionsgrades wurde das FEV_1 vor Spasmolyse (A) in % des Sollwertes (nach Cotes) nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{A \times 100\%}{\text{Sollwert}} = \% \text{ des Sollwertes}$$

- Die Reversibilität der Obstruktion wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{\text{Meßwert nach Spasmolyse - Meßwert vor Spasmolyse}}{\text{Meßwert vor Spasmolyse}} \times 100$$

= Verbesserung in % des Ausgangswertes

Die Patienten hatten 4 bis 6 Stunden vor der Messung keine Spasmolytika eingenommen und nicht geraucht (es handelte sich bei dem untersuchten Kollektiv durchweg um Nichtraucher).

Ergebnis

Das FEV_1 betrug im Mittel vor Spasmolyse 60,5 % und nach Spasmolyse 79,5 % des Sollwertes. Es hatte sich um durchschnittlich 36,5 % des Ausgangswertes gebessert.
Die Resistance betrug im Durchschnitt vor Spasmolyse 4,58 und nach Spasmolyse 2,3 cm H_2O/l/sec. Sie hatte sich um durchschnittlich 48,5 % des Ausgangswertes gebessert.
Insgesamt lag bei den Ausgangswerten eine starke Streuung vor. Es zeigte sich aber bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten eine deutliche Verbesserung für mindestens einen der beiden Obstruktionsparameter.
Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle 3, die in Abb. 7 zusätzlich graphisch dargestellt wird.

Pat.	% d. FEV_1-Sollwertes vor Spasmolyse	% d. FEV_1-Sollwertes nach Spasmolyse	Besserung in % d. Ausgw.	Resistance vor Spasmolyse	Resistance nach Spasmolyse	Besserung in % d. Ausgw.
K.H.	50,0	90,5	79,5	2,84	1,33	53
H.C.	61	79	29,5	1,32	0,59	55,5
G.I.	38	56	47,5	5,67	4,90	13,5
W.H.	71	93	31	4,58	2,17	52,5
S.E.	61,5	80	30	4,39	3,20	27
S.H.	49	68,5	40	7,87	3,24	59
S.U.	40,5	49,5	22	6,58	1,32	80
B.E.	80	92,5	15,5	4,92	1,38	72
Z.W.	60	76	26,5	2,38	1,70	28,5
B.H.	32,5	46,5	48	6,27	2,48	60,5
B.K.	27	44,5	48	6,27	2,48	60,5
J.R.	114	142,5	25	1,65	0,91	45
S.I.	104,5	117,5	12,5	1,80	1,00	44,5
Ø	60,5	79,5	36,5	4,58	2,30	48,5

Tabelle 3: Einzelwerte für FEV_1 und Resistance vor und 15 Minuten nach Spasmolyse mit 2 Hub Salbutamol (= 200 µg) mittels Dosier-Aerosol.

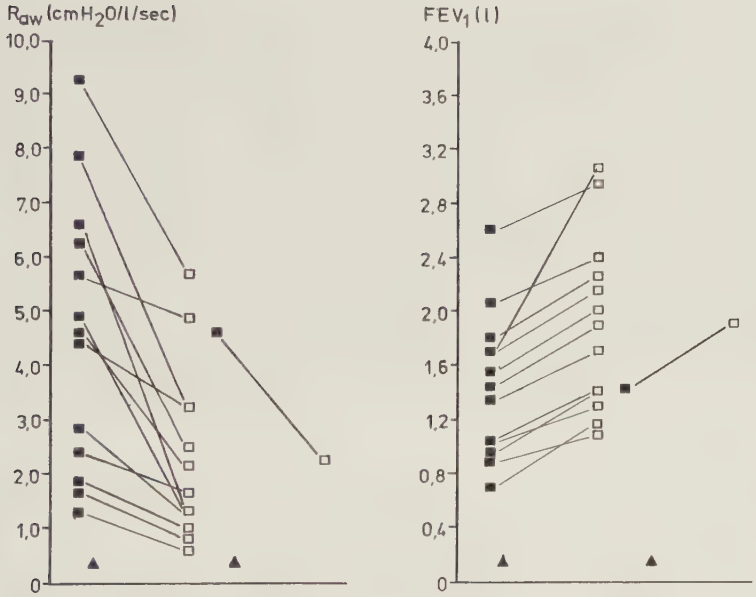


Abb. 7: Salbutamol-Screening: Graphische Darstellung von Resistance und FEV_1 vor (■) und 15 Minuten nach Spasmolyse (□) mit Inhalation von 0,2 mg Salbutamol (▲). Einzelwerte und Mittelwert aller Patienten (n=13).

Darüber hinaus gehörte zu den Voruntersuchungen eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane sowie eine vollständige körperliche Untersuchung.
Die körperliche Untersuchung war im wesentlichen unauffällig. Die Patienten waren in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, z.T. bestanden mäßige Adipositas und leichte Varikosis. Erwartungsgemäß war bei einem Teil der Patienten Giemen und Brummen in unterschiedlicher Stärke zu hören. In keinem Fall bestand Ruhedyspnoe. Herzfrequenz und Blutdruckwerte lagen bei allen Patienten im Normbereich.
Die Thoraxaufnahmen zeigten im wesentlichen altersentsprechende Befunde, z.T. auch spezifische Residuen und/oder Pleuraschwarten. Es wurden keine frischen Infiltrate oder Anzeichen für floride Prozesse, keine Dekompensationszeichen und keine Hinweise auf restriktive Lungenerkrankungen gefunden.

Geschlechtsverteilung	6 Frauen 7 Männer	
Altersverteilung	34 - 76 Jahre	Ø=60 J.
Erkrankungsdauer	6 - 46 Jahre	Ø=20 J.
Obstruktionsgrad	27-114% d. Sollwertes für FEV_1	Ø=60,5%
Reversibilität	FEV_1: 12,5-79,5% { Besserung n. Spasmolyse R_{aw}: 13,5-80,0% { Spasmolyse	Ø= 36,5% / 48,5%

Tabelle 4: Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv

5. Untersuchungsablauf

An eine Beobachtungsphase ("Vorlauf") von 14 Tagen, in der die Patienten ihre bisher gewohnte Medikation weiterführten, aber noch keine der beiden Prüfsubstanzen erhielten, schloß sich die eigentliche (doppel-blind) crossover-Studie an: Jeder Patient erhielt 4 Wochen lang Bitolterol (3 x 8 mg/die) und 4 Wochen lang Salbutamol (3 x 4 mg/die). Die Reihenfolge, in der die beiden Prüfsubstanzen jeweils gegeben wurden, bestimmte ein vorgegebener randomisierter Code. Die Verpackung der Prüfsubstanzen war identisch. Nach Beendigung der Studie und Entschlüsselung des Codes ergab sich für 7 Patienten die Reihenfolge Bitolterol-Salbutamol und für 6 Patienten die Reihenfolge Salbutamol-Bitolterol.

Über die Gesamtuntersuchungsdauer von 10 Wochen (Vorlauf und crossover-Phasen) führten die Patienten ein "Tagebuch" (Abb. 8), in dem sie täglich Befinden und Medikamentenverbrauch protokollierten. Dabei wurden vom Patienten die Parameter Atemnot, Husten, Auswurf und nächtliche Beschwerden jeweils mittels einer Notenskala, von 1=leicht bis 3=schwer, bewertet ("symptom-score").
Darüber hinaus wurde der Peakflow (PEF = maximaler Expirationsstrom) mit einem Wright-Peakflowmeter "Airmed", in dessen Gebrauch die Patienten zuvor eingewiesen worden waren, zweimal täglich gemessen. Diese Messungen sollten nach Möglichkeit zu gleichbleibenden Zeiten, nämlich morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr sowie abends zwischen 22.00 und 24.00 Uhr, erfolgen, wobei von jeweils 3 Messungen der beste Wert im Protokoll festgehalten werden sollte.
Hinsichtlich des Medikamentenverbrauches interessierte besonders der zusätzliche Verbrauch an bronchodilatatorisch wirksamen Aerosolen, der vom Patienten täglich genau vermerkt werden sollte. Die weitere Begleitmedikation wurde vom Untersucher protokolliert und nur im Falle einer Änderung im Patienten-Tagebuch aufgeführt.

Abb. 8: Patienten-Tagebuch

Datum										
Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geräte-Ablesung*	morgens (6.00- 8.00)									
	abends (22.00-24.00)									
Aerosol-Verbrauch**	tags (7.00-22.00)									
	nachts (22.00- 7.00)									
Atemnot	0=ohne									
	1=leichte									
	2=mäßige									
	3=starke									
Husten	0=ohne									
	1=leicht									
	2=mäßig									
	3=stark									
Auswurf	0=ohne									
	1=wenig									
	2=mäßig									
	3=viel									
Nächtliche Atembeschwerden	0=ohne									
	1=leichte									
	2=mäßige									
	3=starke									

*Bitte blasen Sie bei jeder Anwendung 3x kräftig in das Gerät! Tragen Sie das beste Ergebnis ein

**Bitte tragen Sie pro Aerosolstoß einen Strich ein!

Bemerkungen
(z.B.Änderung der Medikamente)

Für Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten am 1. Tag sowie nach Woche 1, 2, 4, 5, 6 und 8 der Behandlung wieder einbestellt. Dabei wurde genau nach Veränderungen in der Krankengeschichte und bei der Basismedikation sowie, falls vom Patienten nicht spontan angegeben, gezielt nach Nebenwirkungen und deren zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme gefragt. Festgehalten wurde auch die subjektive Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Untersucher und den Patienten.

Eine eingehende Lungenfunktionsdiagnostik, Bodyplethysmographie und Spirometrie, wurde am 1. Tag sowie nach Woche 2, 4, 6 und 8 der Behandlung durchgeführt, wobei zur Auswertung auch hier Resistance (R_{aw}) und FEV_1 herangezogen wurden. Mindestens 4 Stunden vor Beginn dieser Messungen durften keine Bronchospasmolytika einschließlich des Prüfpräparates eingenommen werden. Sofort nach Messung der Ausgangswerte wurde dann das Prüfpräparat eingenommen und die Lungenfunktionsmessung nach 15, 30, 60, 120 und 180 Minuten wiederholt.

Vor Beginn der Behandlung sowie nach Woche 4 und 8 wurden EKG-Kontrollen sowie die folgenden laborchemischen Untersuchungen durchgeführt: hämatologischer Status (Erythrozyten, Leukozyten, Hb), Differentialblutbild, biochemischer Status (Glucose, Bilirubin gesamt, Eiweiß gesamt, SGOT, SGPT, γ-GT, Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin) und Urinstatus (pH, Eiweiß, Zucker, Aceton, Urobilinogen, Bilirubin).

Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Untersuchungen gibt die folgende Tabelle 5.

Untersuchung	"Vorlauf"	Tag 1	Tag 8	Tag 15	Tag 29	Tag 36	Tag 43	Tag 56
Salbutamol-Screening	x							
Körperl. Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x
Tagebuch-Kontrolle			x	x	x	x	x	x
Lungenfunktionsmessg.		x		x	x		x	x
Labor-Untersuchungen	x				x			x
EKG	x				x			x
Röntgen (Thorax)	x							

Tabelle 5: Überblick über den zeitlichen Ablauf der verschiedenen Kontroll-Untersuchungen

VI. Ergebnisse

1. Auswertung der Patienten-Tagebücher

Aufgrund des Studiendesigns ergaben sich für die Auswertungen die folgenden beiden Patientengruppen:

- Gruppe A: (n=7) erhielt zunächst für 4 Wochen Bitolterol und danach über 4 Wochen Salbutamol.
- Gruppe B: (n=6) erhielt zuerst für 4 Wochen Salbutamol und danach über 4 Wochen Bitolterol.

Der gesamte Untersuchungszeitraum teilt sich in 3 Abschnitte auf: 2 Wochen Beobachtungsphase (Phase 0) sowie je 4 Wochen Einnahme eines der beiden Prüfpräparate (Phase I und II).

Im folgenden soll das Verhalten der Parameter "symptom score", Bronchodilatator (Aerosol) Verbrauch und Peakflow im Laufe der 3 Teilabschnitte beschrieben und für die beiden Patientengruppen verglichen werden. U.a. aufgrund der geringen Fallzahlen können allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet, sondern lediglich die Tendenzen im Verhalten der verschiedenen Parameter beschrieben werden.

a. Symptom score

Wie bereits erwähnt, wurden die Symptome Atemnot, Husten, Auswurf und nächtliche Beschwerden vom Patienten täglich mit je einer Note von 0=keine Beschwerden bis 3=starke Beschwerden bewertet (siehe Abb. 8). Die Summe aller Noten eines Tages ergibt den täglichen symptom score, so daß auch hier ein hoher Zahlenwert für stark ausgeprägte Beschwerden steht. Unter Zugrundelegung wöchentlicher Durchschnittswerte bietet sich danach folgendes Bild:

In der Gruppe A zeigte sich zunächst unter Bitolterol ein leichter Anstieg des symptom score, der erst unter Salbutamol wieder den Ausgangswert erreichte bzw. leicht unterschritt. In der Gruppe B sieht man eine ähnliche Tendenz: Unter Salbutamol bleibt der symptom score nahezu unverändert, liegt dagegen in der Phase II unter Bitolterol auf einem im Vergleich zum Ausgangswert höheren Niveau. (Abb. 9)

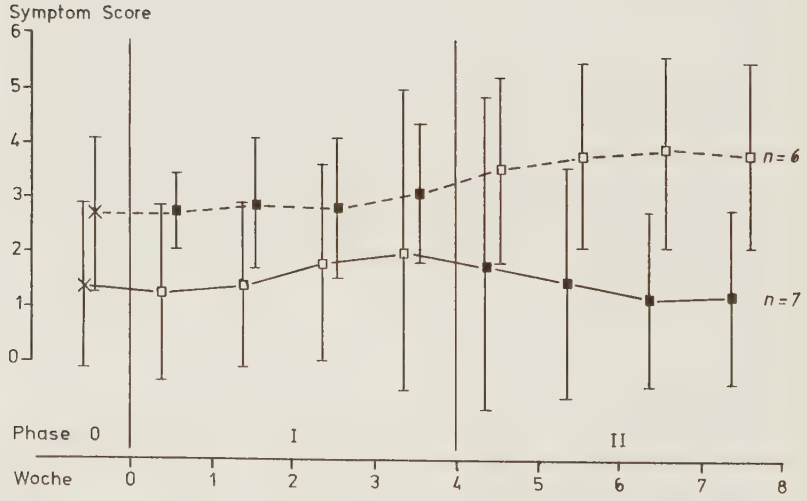


Abb. 9: Symptom score: Wöchentliche Mittelwerte mit Standardabweichung für Gruppe A (———) und Gruppe B (----)
□ = Bitolterol ■ = Salbutamol

b. Bronchodilatator-Verbrauch

Hier sollte untersucht werden, ob unter der regelmäßigen Einnahme eines oralen beta-Sympathikomimetikums der zusätzliche Bedarf an bronchodilatatorisch wirksamen Aerosolen zurückgeht. Die Patienten waren daher angewiesen worden, ihr jeweiliges Aerosol wie bisher bei Bedarf anzuwenden und den täglichen Verbrauch genau zu protokollieren. Von den untersuchten Patienten benutzten 9 Sultanol^{R}-Aerosol (Salbutamol) und je ein Patient hatte Atrovent^{R}- (Ipratropium), Berotec^{R}- (Fenoterol) und Berodual^{R}-Aerosol (Ipratropium + Fenoterol).

Auch hier wurden wieder wöchentliche Mittelwerte für jede Gruppe gebildet, und man sieht folgende Entwicklung:
In der Gruppe A wurde unter Bitolterol fast ebensoviel Aerosol verbraucht wie in der Vorphase ohne orales beta-Sympathikomimetikum. Unter Salbutamol dagegen sank der Verbrauch leicht, von durchschnittlich 3 auf 2 Hub/die.
In der Gruppe B war der Verbrauch unter Salbutamol zunächst um durchschnittlich 1 bis 2 Hub niedriger als in der Vorphase, um dann im Laufe der Phase II, unter Bitolterol, wieder nahezu den Ausgangswert zu erreichen. (Abb. 10)

Für alle weiteren Medikamente, die von den Patienten zusätzlich eingenommen wurden (Xanthin-Derivate, Sekretolytika, Antihistaminika, lokale = inhalierbare Steroide, DNCG), ließ sich keine Veränderung respektive Senkung des Verbrauches im Laufe der Untersuchung erreichen.

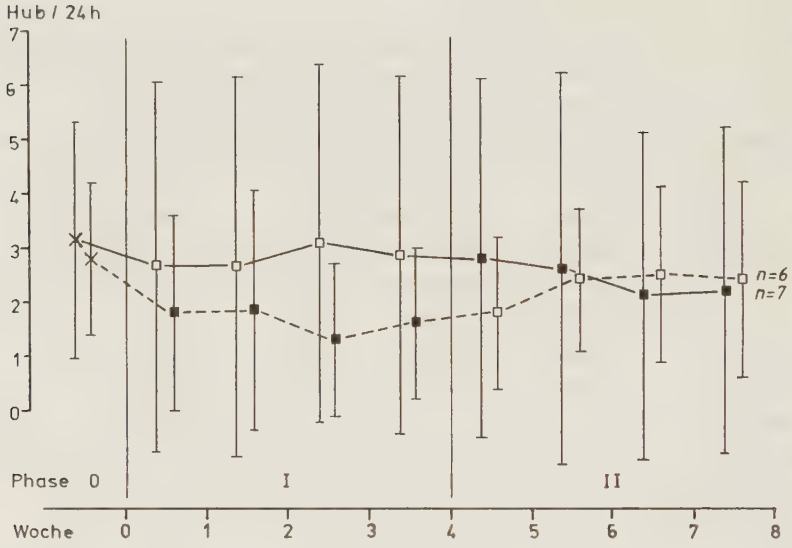


Abb. 10: Bronchodilatator-Verbrauch: Wöchentliche Mittelwerte mit Standardabweichung für Gruppe A (———) und Gruppe B (-----)
□ = Bitolterol ■ = Salbutamol

c. Peakflow-Messung

Zur fortlaufenden Beobachtung eines direkten Obstruktionsparameters wurde die Peakflow-Messung ausgewählt, da sie mit Hilfe eines einfachen Gerätes vom Patienten leicht zu Hause durchgeführt werden kann. Die Patienten waren mit der dafür erforderlichen Technik bereits vertraut, da diese Untersuchung auch in unserer Sprechstunde regelmäßig Anwendung findet. Sie wurden gebeten, zweimal täglich, morgens und abends, zu möglichst gleichbleibenden Zeiten den Peakflow zu messen, wobei von jeweils 3 Versuchen der beste Wert protokolliert werden sollte.

Nachdem für jede der beiden Gruppen wieder wöchentliche Mittelwerte gebildet worden sind, zeigen sich bei Gruppe A nahezu gleichbleibende Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum, und auch bei Gruppe B ist höchsten eine minimale Tendenz zur Verschlechterung zu erkennen (Abb. 11).
Dies gilt auch, wenn morgendliche und abendliche Peakflow-Werte getrennt betrachtet werden. Die abendlichen Werte liegen dabei, entsprechend dem circadianen Rhythmus, etwas über den morgendlichen.

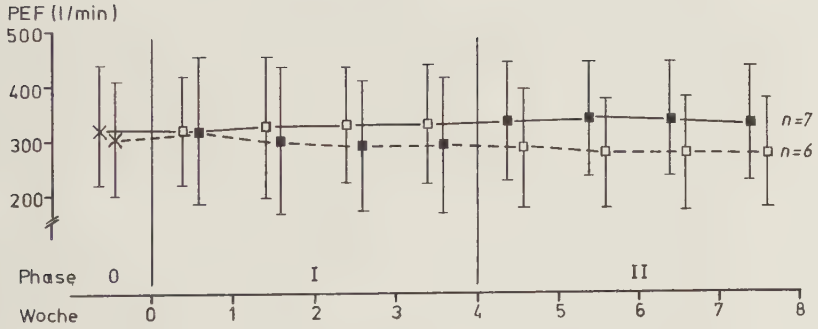


Abb. 11: Peakflow: Wöchentliche Mittelwerte mit Standardabweichung für Gruppe A (———) und Gruppe B (----)
□ = Bitolterol ■ = Salbutamol

Betrachtet man die verschiedenen Parameter im Zusammenhang, so läßt sich folgendes zusammenfassen:
Unter Bitolterol schienen die Beschwerden bei gleichbleibendem Bronchodilatator-Verbrauch eher zuzunehmen. Dagegen blieben unter Salbutamol die Beschwerden gleich, der Bronchodilatator-Verbrauch sank unwesentlich ab. In beiden Fällen blieb der Peakflow im wesentlichen unverändert. (Abb. 12)

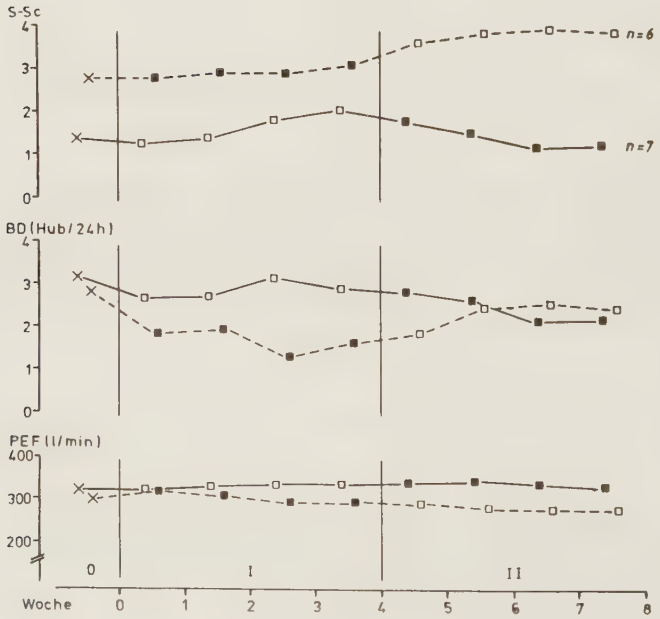


Abb. 12: Graphische Übersicht der Auswertung der Patienten-Tagebücher: Wöchentliche Mittelwerte von symptomscore (S-Sc), Bronchodilatatorverbrauch (BD) und Peakflow (PEF) für Gruppe A (———) und Gruppe B (– – – –)
□ = Bitolterol ■ = Salbutamol

2. Auswertung der Lungenfunktionsdiagnostik

a. Verlaufsbeobachtung

Um zu untersuchen, ob sich im Laufe der Behandlung mit den Prüfpräparaten die Ansprechbarkeit auf Bronchodilatatoren möglicherweise verändert, wurde für jeden der Untersuchungstage mit Lungenfunktionsdiagnostik die maximale Verbesserung von FEV_1 und R_{aw} bestimmt und verglichen:

Mit Ausnahme von Gruppe B an Tag 29 ist regelmäßig eine deutliche Verbesserung der beiden Lungenfunktionsparameter zu beobachten. Es zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prüfpräparaten oder im Laufe der Behandlung. (Abb. 13)

b. Akutversuch

Um die akute Wirksamkeit der Prüfpräparate zu untersuchen und zu vergleichen, wurden für jeden Meßpunkt vor und nach Medikamenteneinnahme Mittelwerte aus allen durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen gebildet. Für die statistische Auswertung wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen benutzt:

Dabei zeigt sich für das FEV_1 nach Salbutamol frühestens nach 60 Minuten eine signifikante Wirkung ($0{,}01 < p < 0{,}02$), die auch noch nach 2 Stunden ($p < 0{,}01$) und nach 3 Stunden ($0{,}01 < p < 0{,}02$) festzustellen ist.
Nach Bitolterol ist eine signifikante Wirkung lediglich nach 1 und 2 Stunden nachzuweisen ($p < 0{,}01$).

R_{aw} ist nach Salbutamol nach 2 Stunden ($p < 0{,}01$) und nach 3 Stunden ($0{,}01 < p < 0{,}02$) signifikant verändert, nach Bitolterol dagegen allein nach 1 Stunde ($0{,}02 < p < 0{,}05$).

Die Unterschiede zwischen den beiden Prüfpräparaten waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. (Abb, 14.1 und 14.2)

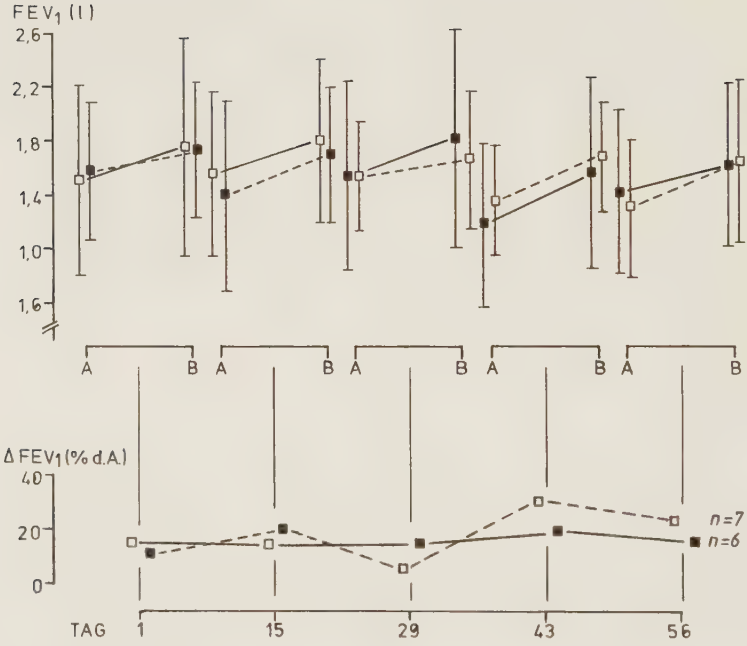


Abb. 13: Verlaufsbeobachtung: Maximale Verbesserung des FEV_1 nach 1 Tabl. Bitolterol (□) oder Salbutamol (■). Mittelwerte von Gruppe A (———) und B (- - - -). Dargestellt in absoluten Werten und als Verbesserung in % des Ausgangswertes.

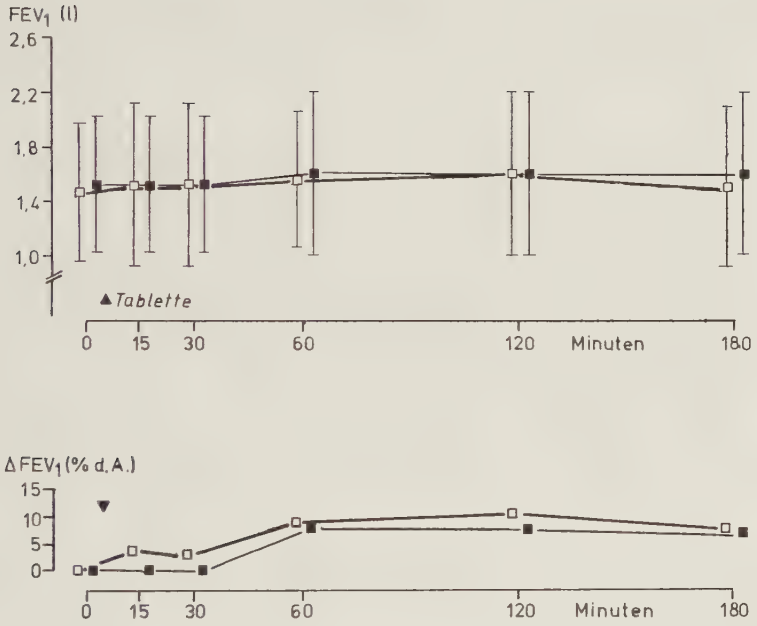


Abb. 14.1: Akutversuch: Durchschnittswerte des FEV_1 aller Lungenfunktionsmessungen (an Tag 1,15,29,43 u. 56) nach Bitolterol (□——□) und Salbutamol (■——■). Dargestellt in absoluten Werten mit Standardabweichung und als Verbesserung in % des Ausgangswertes. (n=13)

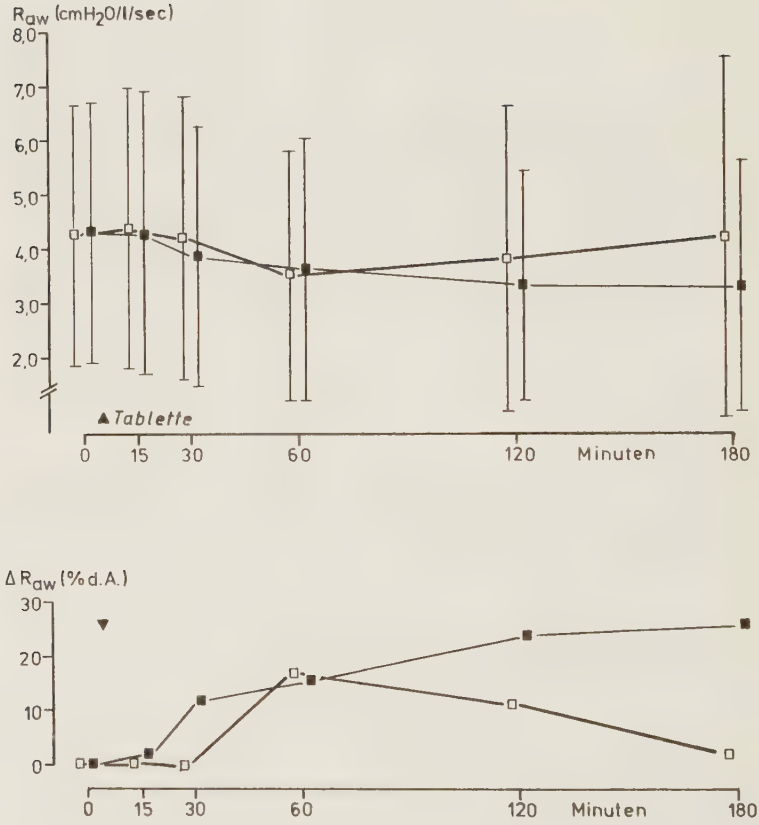


Abb. 14.2: Akutversuch: Durchschnittswerte der Resistance aller Lungenfunktionsmessungen (an Tag 1,15,29,43 u. 56) nach Bitolterol (□———□) und Salbutamol (■———■). Dargestellt in absoluten Werten mit Standardabweichung und als Verbesserung in % des Ausgangswertes. (n=13)

3. Laboruntersuchungen und EKG

Bei der Kontrolle der laborchemischen Parameter und des EKG's fielen keine wesentlichen oder signifikanten Veränderungen im Laufe der Untersuchung auf.

4. Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfpräparate berichtet: Tremor (10x), Unruhe (9x), Palpitationen (7x), Tachykardie (4x), Schwächegefühl (2x), Schwindelgefühl (1x), Blutdruckanstieg (1x), "Herzstiche" (1x), Hustenreiz (1x) und Durst (1x). Bei den folgenden Beschwerden war der Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme nicht eindeutig zu sichern: Kopfschmerz (3x), Appetit- und/oder Gewichtszunahme (3x), Hitzewallungen (2x) sowie Sehstörungen (1x).
In einem Fall mußte die tägliche Bitolterol-Dosis wegen zu starker und anhaltender Nebenwirkungen (vor allem Tachykardie) von 3x8 mg auf 1x8 mg reduziert werden. Auch bei 3x4 mg Salbutamol war es hier zunächst zu stärkeren, später aber rückläufigen Beschwerden (Tremor, Unruhe, Palpitationen) gekommen. In einem weiteren Fall wurde Bitolterol in der 4. Einnahmewoche vom Patienten wegen der anhaltenden Nebenwirkungen (Tremor, Unruhe, Palpitationen, Kopfschmerz) abgesetzt. Salbutamol wurde dagegen ohne Nebenwirkungen toleriert.

Insgesamt blieben 6 Patienten unter beiden Substanzen nebenwirkungsfrei. Bei allen anderen traten unter Bitolterol stärkere Nebenwirkungen auf als unter Salbutamol.

Einen quantitativen und qualitativen Vergleich zeigt Abb. 15.

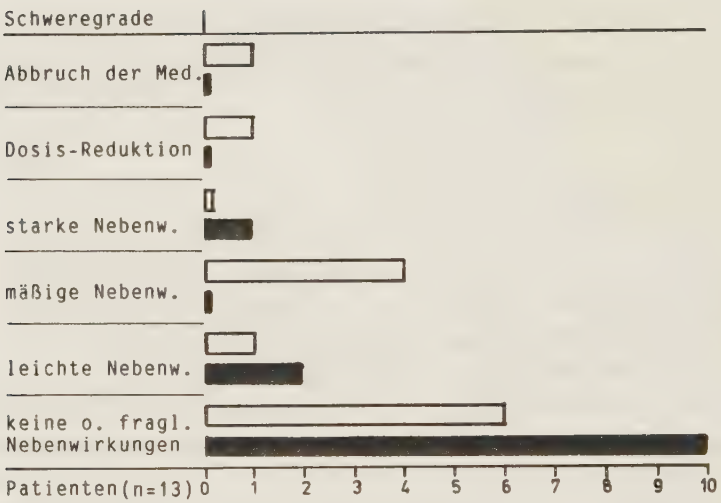


Abb. 15: Häufigkeit und Schweregrade von Nebenwirkungen unter Bitolterol (□) und Salbutamol (■)

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

- Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen beiden Substanzen (bei oraler Applikation).
- Die maximale Verbesserung von FEV_1 lag bei 10%, diejenige von R_{aw} bei ca. 25%.
- Der Wirkungseintritt erfolgte zwischen 30 und 60 Minuten, wobei Salbutamol etwas länger zu wirken schien (ca. 3 Stunden) als Bitolterol (1 bis 2 Stunden).
- Es war keine wesentliche Veränderung des klinischen Befundes im Laufe der Untersuchung zu beobachten.
- Eine signifikante Einsparung inhalativer beta-Sympathikomimetika war in beiden Gruppen nicht möglich.
- Es war keine Veränderung der Ansprechbarkeit auf Bronchodilatatoren nachzuweisen.
- Unter Bitolterol traten häufigere und stärkere Nebenwirkungen auf als unter Salbutamol.

VII. Diskussion

Wie schon erwähnt, bestanden vor Beginn der Untersuchungen aufgrund klinischer Beobachtungen gewisse Zweifel an der Effektivität oral applizierter beta-Sympathikomimetika, die im Gegensatz zu deren guter inhalativer Wirksamkeit steht. Auch die vorgelegten Ergebnisse scheinen zu bestätigen, daß die Indikation zum Einsatz oraler beta-Sympathikomimetika gezielt gestellt werden sollte, und zwar unter Einbindung in eine Therapie, die an die individuelle Symptomatik des multifaktoriellen Krankheitsbildes des Asthma bronchiale angepaßt ist.

Vor- und Nachteile der Aerosol-Applikation

Bei der Behandlung des akuten Asthmaanfalles ist die Überlegenheit der inhalativen Anwendung gegenüber der oralen unumstritten. Daher kann auch bei leichten bis mittelschweren Asthmaformen mit unregelmäßigen Dyspnoeattacken eine Anfallskupierung mittels bedarfsweiser Inhalation eines schnell wirksamen beta-Sympathikomimetikums vorgenommen werden, um eine überflüssige Medikation zu vermeiden. Liegt die Inhalationsfrequenz dagegen regelmäßig über 6 Hub in 24 Stunden, so kann deren Senkung mittels regelmäßiger Gabe eines oralen beta-Sympathikomimetikums versucht werden (RUDOLPH, 162). Bei der hier vorgelegten Untersuchung war eine Reduktion der Inhalationsfrequenz allerdings nur in wenigen Fällen zu beobachten und statistisch nicht signifikant. Daher sollte zunächst immer überprüft werden, ob die ergänzende Therapie (Xanthine, Sekretolytika, DNCG, inhalative Steroide wie Beclomethason, physikalische Therapie) dem Einzelfall entsprechend voll ausgeschöpft worden ist (KUNKEL et al., 100). Außerdem kann in den meisten Fällen auch für einen prophylaktischen Einnahmemodus die inhalative Anwendung beibehalten werden. So beschreibt auch THIEL (201) die Reduktion einer hohen Gesamtinhalationsfrequenz schon bei Umstellung von bedarfsweiser

auf regelmäßige, d.h. prophylaktische, Inhalationen. Auch die Ergebnisse von ANDERSON et al. (3), SALOME et al. (164) und SEALE et al. (166), nach denen beta-Sympathikomimetika nur als Aerosol, nicht dagegen in oraler Form, einen protektiven Effekt gegenüber der bronchialen Provokation mit Histamin und Metacholin zeigen, scheinen dies zu bestätigen.

Ein wesentlicher Vorteil der inhalativen Applikation gegenüber der oralen ist, wie im Abschnitt über Nebenwirkungen der Sympathikomimetika bereits beschrieben, die Tatsache, daß zur Erzielung einer gleichstarken Bronchodilatation bei Inhalation des beta-Sympathikomimetikums eine erheblich geringere Wirkstoffmenge appliziert werden muß als bei oraler Applikation. Dabei variieren die gebräuchlichen beta-Sympathikomimetika auch untereinander stark hinsichtlich der in therapeutischer Dosis applizierten Wirkstoffmenge (siehe Tabelle 2). Dies hat allerdings keinen Einfluß auf ihre Wirkungs/Nebenwirkungsrate, die keine signifikanten Unterschiede aufweist (KAIK et al., 78). Aufgrund der zumindest teilweisen Verstoffwechselung in der Magen-Darmwand und in der Leber nach oraler Gabe werden hierbei wesentlich größere Wirkstoffmengen als bei der Inhalation benötigt, um ausreichend hohe Plasmaspiegel zu erzielen.

Darüber hinaus unterstützt die Inhalation die Selektivität der Wirkung dahingehend, daß eine günstigere Wirkungs/Nebenwirkungsrate resultiert (LARSSON und SVEDMYR, 107). Der Grund dafür scheint nicht nur in den anatomischen Gegebenheiten hinsichtlich der Wirkstoffverteilung über die Zirkulation zu liegen, sondern es wird auch eine lokale Wirkung der beta-Sympathikomimetika in der Lunge diskutiert. So wurde nach deren Inhalation eine Verbesserung der Lungenfunktion oder auch eine kardiale Stimulation (PATERSON et al., 148) beobachtet, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch kein Wirkstoff im peripheren Blut zu messen war (MARTIN et al., 121; WALKER et al., 210). Allerdings schließt dieses Ergebnis nicht aus, daß hier eine Absorption und Rezirkulation in der Lunge selbst

stattgefunden hat (BLACKWELL et al., 16). Dagegen zeigten NASSARI und ULMER (139), daß beta-Sympathikomimetika, wenn sie ausschließlich im oberen Respirationstrakt appliziert werden, die gleichen Resultate hinsichtlich Beginn und Intensität der Bronchodilatation und der Nebenwirkungen (Blutdruckanstieg) aufweisen, als wenn sie mit einem gebräuchlichen Dosier-Aerosol inhaliert werden.

Geht man aber von dem Vorhandensein einer lokalen Wirkung aus, so geben einige Autoren zu bedenken, daß bei ausgeprägter bronchialer Obstruktion oder bei starker Hypersekretion (eines zähen Sekretes) die Wirksamkeit eines Aerosols beeinträchtigt wird und eine systemisch oder oral applizierte Substanz, falls sie enteral ausreichend resorbiert wird, unter diesen Bedingungen besser in der Lunge verteilt wird (LARSSON und SVEDMYR, 107; de TROYER et al., 204). TASHKIN et al. (197) fanden mittels Lungenfunktionsmessung und Inhalationsszintigraphie, daß die Inhalation eines beta-Sympathikomimetikums über einen Vernebler vorwiegend nur die zentralen Atemwege erreicht, während dei dessen subcutaner Injektion auch die peripheren Atemwege angesprochen werden. Dies stimmt mit Befunden von LARSSON und SVEDMYR (107) überein, die nach oraler Gabe eine stärkere Wirkung an den peripheren Atemwegen messen konnten als nach Inhalation. Auch die Lokalisation der vorbestehenden Obstruktion könnte eine Rolle für den Ort der sympathikomimetischen Wirkung spielen (FAIRSHTER und WILSON, 48).
Dagegen fanden andere Autoren, daß in diesem Punkt kein Unterschied zwischen oraler und inhalativer Applikation besteht, bzw. auch ein inhaliertes beta-Sympathikomimetikum eine Wirkung an den peripheren Atemwegen zeigt (ANTIC und MACKLEM, 5; BENATAR und KÖNIG, 12; SHAW et al., 172; WAGNER et al., 209).

Daneben gibt es einige Gründe, die gegen eine inhalative Applikationsweise sprechen:

Zu den häufigsten und bekanntesten Problemen, die bei der Benutzung der gebräuchlichen Dosier-Aerosole auftreten, zählen die technischen Schwierigkeiten, die viele Patienten damit haben, wobei typischerweise die Synchronisation von Aerosolfreisetzung und Inspiration mißlingt (KAIK et al., 78; SHIM und WILLIAMS Jr., 173). In einigen Fällen, besonders bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten und bei Kindern, wird die richtige Technik trotz wiederholter Demonstration und Übung nicht erlernt. Hier können die seit einiger Zeit erhältlichen "Synchron-Aerosole" oder die Pulver-Inhalatoren, bei denen der Wirkstoff erst durch den Inspirationsvorgang selbst freigesetzt und dabei inhaliert wird, eine Alternative bieten. Aber auch auf diese Weise sind nicht alle Fehlerquellen zu beseitigen.

Gerade bei der bedarfsweisen Anwendung eines Bronchodilatators zur Anfallskupierung spielt die Patienten-Compliance eine große Rolle: Der Patient sollte so aufgeklärt sein und seine Erkrankung derart einschätzen können, daß er bei einem Einnahmemodus "nach Bedarf" den richtigen Zeitpunkt für den Einsatz des beta-Sympathikomimetikums selbst erkennen kann, d.h. einerseits rechtzeitig und andererseits nicht unnötig oft von diesem Medikament Gebrauch macht. Fehlerhafte Abweichungen kommen dabei in beide Richtungen vor, häufiger jedoch in die letztgenannte. Während Kinder eher dazu neigen, ihre Beschwerden zu verharmlosen, ist besonders bei Jugendlichen, die bereits schwere Atemnotsanfälle erlebt haben, die Gefahr des Mißbrauchs sehr groß (NELSON, 140). Die Angst vor erneuten Asthmaanfällen und das Wissen um die normalerweise gute und schnelle Wirkung eines solchen Aerosols, das dazu auch in der Öffentlichkeit relativ unauffällig angewandt werden kann, können zu einer oft erheblich gesteigerten, unnötigen Inhalationsfrequenz führen (PARKER et al., 142; RUDOLPH, 162). In extremen Fällen kann man von psychischer Abhängig-

keit oder auch von einem Zwangsverhalten sprechen. Diese Vorstellung wird auch dadurch unterstützt, daß die Existenz beta-adrenerger Rezeptoren und adrenerger Leitungswege im ZNS nachgewiesen werden konnte. So werden für die zentrale Wirkung von Betablockern drei Mechanismen beschrieben: Neben einer spezifischen Blockade zentraler beta-adrenerger Impulse und einer unspezifischen, von beta-Rezeptoren unabhängigen Wirkung auf die Nervenzellmembranen gibt es auch bei Betablokkern, die nur in kleinen Mengen die Blut-Hirn-Schranke passieren, eine zentrale Wirkung über ein Feedback auf die Blokkade peripherer beta-Rezeptoren (Lit. bei KOELLA, 92). Nach Einnahme von beta-Sympathikomimetika wurde neben Unruhe und Angstgefühl auch Euphorie beschrieben (KAMBUROFF et al., 83; SCHULZE-WERNINGHAUS, 190).

In den späten sechziger Jahren wurde in Großbritannien eine signifikante Zunahme von Todesfällen bei Asthmatikern beobachtet, die eine positive Korrelation mit dem Verbrauch von Isoprenalin-Aerosol zeigte (INMAN und ADELSTEIN, 71). Ob dafür toxische Wirkungen des Aerosols verantwortlich gemacht werden können, ist bis heute umstritten und nicht bewiesen. Eher ist anzunehmen, daß es sich um ein Therapieversagen bei Patienten mit unzureichender Behandlung oder Selbstbehandlung, z.B. allein mit dem Isoprenalin-Aerosol, handelte (SPEIZER et al., 179).
Gefördert wurde dadurch aber die Diskussion über eine mögliche Toleranzentwicklung bei der Langzeitbehandlung mit beta-Sympathikomimetika. Wie im Abschnitt über Toleranzentwicklung bereits beschrieben, ist bis heute keine eindeutige Aussage in diesem Punkt möglich. Die klinischen Studien haben die tierexperimentellen und in-vitro Untersuchungen, die eine Toleranzentwicklung zeigen konnten, nur zum Teil bestätigt. Gesichert scheint dagegen das - seltene - Vorkommen einer Idiosynkrasie, die sich in Form einer Rebound-Bronchokonstriktion bemerkbar macht, zumindest gegenüber Isoprenalin zu sein (KEIGHLEY, 88; SPECTOR, 178; TRAUTLEIN et al., 203).

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Rolle des Treibgases Freon, chemisch verwandt mit Chloroform und Halothan, das in abgewandelter Form in vielen gebräuchlichen Dosier-Aerosolen enthalten ist (McLEAN, 125). Aufmerksam auf diese Problematik wurde man nach plötzlichen Todesfällen bei Personen, die mißbräuchlich Treibgase inhaliert hatten. Als Todesursache sah man Herzrhythmusstörungen an, da bei Autopsien keine pathologischen Veränderungen gefunden wurden (BASS, 11). Dieser Verdacht konnte später im Tierexperiment teilweise bestätigt werden. Nach Inhalation von Treibgas und anschließender intravenöser Gabe von Adrenalin, nicht dagegen nach Isoprenalin, traten in einigen Fällen schwere ventrikuläre Arrhythmien auf (CLARK und TINSTON, 25; TAYLOR et al., 200). Beim Menschen konnte Freon nach Anwendung üblicher Dosier-Aerosole im Blut nachgewiesen werden, ohne daß man jedoch, auch bei häufiger Applikation wie z.B. 1 Hub alle 10 Minuten über 6 Stunden, kardiotoxische Wirkungen feststellen konnte (DOLLERY et al., 40). In jedem Fall und auch im Hinblick auf das Ozongleichgewicht der Atmosphäre (DEPARTMENT of the ENVIRONMENT, 39; HOWART und HANCHETT, 70) bietet sich als sinnvolle Alternative die Wirkstoffinhalation in Pulverform an (DUNCAN et al., 42).

Klinik der $beta_2$-Sympathikomimetika

Über beta-Sympathikomimetika im allgemeinen und über die Wirksamkeit der in Aerosol- oder Tablettenform gebräuchlichen $beta_2$-Sympathikomimetika wie Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Hexoprenalin oder Clenbuterol im speziellen liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor. Hier interessieren besonders die klinischen Untersuchungen an Patienten mit obstruktiven und zumindest partiell reversiblen Ventilationsstörungen.

Es wurden einerseits verschiedene Wirkstoffe bei gleicher Applikationsform untereinander verglichen (BENJAMIN, 13; CHERVINSKY, 24; HARRIS et al., 64; KERSTEN, 90; LARSSON und SVEDMYR, 106; LEGGE et al., 113; MILLER und RICE, 128; MINETTE et al., 131; NOLTE et al.; 142, SALORINNE et al., 165; TAEGER, 195; u.a.), wobei sich keine eindeutige Präferenz hinsichtlich Wirkung oder Nebenwirkungsrate ermitteln ließ.
Andererseits wurde ein Wirkstoff in unterschiedlicher Applikationsform, speziell oral gegen inhalativ, untersucht (ANDERSON et al., 3; BENJAMIN, 13; DULFANO und GLASS, 41; KAIK et al., 78; KAMBUROFF und PRIME, 82; LARSSON und SVEDMYR, 107; SALOME et al., 164; u.a.).
Die letztgenannten Studien sowie Untersuchungen nur eines Stoffes, entweder inhalativ (GEORGE et al., 54; GRABNER et al., 58; KAIK et al., 78; u.a.), oder auch oral appliziert (FORMGREN, 51; KAIK et al., 78; KAMBUROFF et al., 83; PARKER et al., 147; SIMI und MILLER, 175; u.a.), zeigen im Prinzip folgendes Ergebnis:

Nach Inhalation setzt eine signifikante Bronchospasmolyse, d.h. eine Verbesserung von FEV_1 oder Resistance um mindestens 15% gemessen am Ausgangswert vor Medikamenten-Applikation, sehr schnell, nach 5 bis 15 Minuten, ein und erreicht in dieser Zeit auch schon nahezu ihr Maximum. Eine weitere, leichte Verbesserung ist im Laufe von 1 bis 2 Stunden noch möglich. Die Angaben über die prozentuale Verbesserung (FEV_1 oder R_{aw}) streuen von 27% bis 55%, liegen aber im Durchschnitt bei 40% bis 50%.
Die Wirkungsdauer beträgt, soweit gemessen, mindestens 4 bis 5 Stunden, z.T. bis zu 8 Stunden. Eine Ausnahme scheint in diesem Punkt das Hexoprenalin zu bilden, für das KAIK et al. (78) eine vergleichsweise kurze Wirkungsdauer von etwa 2 Stunden gemessen haben.
Es wurde keine objektivierbare kardiale Stimulation gefunden. Nur selten traten typische Nebenwirkungen wie Tremor oder Palpitationen auf. Die Verträglichkeit wurde allgemein als sehr gut empfunden.

Nach oraler Applikation setzt eine signifikante Bronchospasmolyse deutlich langsamer, d.h. nach frühestens 15 Minuten, meist jedoch nach 30 bis 60 Minuten, ein. Das Maximum ist entsprechend später, im Laufe von 1 bis 3 Stunden, zu erwarten. Auch hier liegen über die prozentuale Verbesserung von FEV_1 oder Resistance stark streuende Werte von weniger als 10%, also nicht signifikant (MINETTE et al., 131; PARKER et al., 147) bis 30% (FORMGREN, 51; KAMBUROFF et al., 83) bei gleichen Pharmaka (Terbutalin, Salbutamol) in z.T. gleicher Dosierung vor. Im Durchschnitt liegt die Verbesserung jedoch bei 20% bis 30%.
Die Wirkungsdauer beträgt mindestens 5, teilweise bis zu 8 Stunden, wurde aber nicht immer über so lange Zeiträume gemessen.
Nach oraler Applikation traten deutlich häufiger Nebenwirkungen auf, wobei hier auch kardiale Effekte objektiviert werden konnten. Der häufigste, dosislimitierende Nebeneffekt war der Tremor.

Obwohl die Ergebnisse untereinander teilweise deutlich divergieren, zeigen sie doch eine im allgemeinen befriedigende Wirksamkeit mit tolerierbaren Nebenwirkungen nach oraler Applikation auf. Nach inhalativer Applikation kommt es allerdings zu einer schneller einsetzenden und stärkeren Wirkung, die fast ebenso lange anhält, bei weniger Nebenwirkungen.

Die meisten der Untersuchungen, die sich mit der oralen Wirksamkeit der beta-Sympathikomimetika befassen, scheinen damit zu den hier vorgelegten Untersuchungen, die deren Ergebnisse nicht bestätigen konnten, im Widerspruch zu stehen. Dies ist wohl am ehesten damit zu erklären, daß die untersuchten Patientenkollektive nicht genügend vergleichbar sind; eine Problematik, die bei der Beurteilung neuer Therapeutika für das Asthma bronchiale charakteristisch ist, da dieses Krankheitsbild nicht nur ausgeprägten intraindividuellen Schwankungen unterworfen ist (Anfallscharakter, interkurrente Infekte u.ä.), sondern auch aufgrund seiner multifaktoriellen Genese ein

entsprechend vielfältiges Erscheinungsbild mit fließenden Übergängen zu anders definierten Erkrankungen (z.B. chronische Bronchitis) besitzt. Eine verbindliche Definition der Krankheit "Asthma bronchiale" trifft daher auf größte Schwierigkeiten und scheint auch den heute bekannten pathogenetischen Abläufen und Interaktionen nicht mehr gerecht zu werden. Um so wichtiger ist es daher, das untersuchte Patientenkollektiv genau zu beschreiben und möglichst große Patientenzahlen zu erhalten.
Weiteren Einfluß können Alter der Patienten (NOLTE et al., 142; ULLAH et al., 206) sowie die Begleitmedikation besitzen. So standen die Patienten in einigen Untersuchungen unter einer Erhaltungstherapie mit Corticosteroiden. In der vorliegenden Arbeit war dies nicht der Fall, aber die Patienten erhielten eine nach Möglichkeit optimierte Begleittherapie, soweit dies die beschriebenen Einschlußkriterien zuließen. Es wäre vorstellbar, daß dadurch eine weitere, signifikante Verbesserung nur noch durch die stärker wirksame Inhalation eines beta-Sympathikomimetikums möglich war.
Daneben unterscheiden sich viele Arbeiten durch die verabreichte Medikamenten-Dosis. Es wurde das ein- bis dreifache der vom Hersteller empfohlenen Minimaldosis gegeben. Entsprechende Unterschiede sah man daher nicht nur bei den Wirkungen, sondern auch hinsichtlich der Nebenwirkungen. Das hier untersuchte $beta_2$-Sympathikomimetikum Bitolterol scheint aufgrund der beobachteten Nebenwirkungsrate aber bereits in seinem oberen Dosisbereich eingesetzt worden zu sein.

beta-Sympathikomimetika im Kindesalter

Eine besondere Indikation zum Einsatz oral applizierbarer $beta_2$-Sympathikomimetika stellt das Kindesalter dar. Allerdings steht in den ersten beiden Lebensjahren eher eine ödematöse Schleimhautschwellung mit Dyskrinie im Vordergrund, und der Bronchospasmus spielt nur eine untergeordnete Rolle, so daß in dieser Zeit beta-Sympathikomimetika schwächer wirksam

sind (LENNEY und MILNER, 114; MÜLLER-WENIG et al., 135; RADFORD, 153; RUTTNER et al., 163). Später sind beta-Sympathikomimetika sowohl als Aerosol als auch oral appliziert wirksam (CONNOLLY, 31; GRIMWOOD et al., 59; GROGGINS et al., 60; LEE, 110; McLAUGHLIN et al., 124; RACHELEFSKI et al., 152). Es wurde sogar vermutet, daß Kinder eine größere Toleranz gegenüber unerwünschten Effekten besitzen als Erwachsene und somit höhere Dosierungen und entsprechend bessere Erfolge bei oraler Gabe möglich sind (CONNOLLY, 31; GRIMWOOD et al., 59). Insgesamt zeigt sich aber auch hier, daß die inhalative Applikation zu schnellerer und stärkerer Bronchospasmolyse bei weniger Nebenwirkungen führt als die orale Gabe. Die Wirkungsdauer ist dabei etwa gleich lang.

Über die protektive Wirkung gegenüber dem im Kindesalter besonders häufigen "exercise-induced" Asthma bronchiale (KÖNIG, 93) bestehen widersprüchliche Aussagen: Während die gute Protektion nach inhalativer Applikation von allen mit dieser Problematik befaßten Autoren bestätigt werden kann (ANDERSON et al., 3; FRANCIS et al., 52; SEALE et al., 166; SHAPIRO et al., 168; SLY und O'BRIAN, 177), fand nur ein Teil von ihnen auch durch oral applizierte beta-Sympathikomimetika eine nachweisbare Protektion. Diese war allerdings deutlich schwächer als der nach Inhalation erreichte Schutz (52; 168; 177). ANDERSON und SEALE et al. (3; 166) halten die orale Gabe von beta-Sympathikomimetika beim "exercise-induced" Asthma bronchiale nicht für sinnvoll.

Gerade im Kindesalter ist aber die Anwendung eines Dosier-Aerosols nur eingeschränkt möglich, meist erst vom 5. Lebensjahr an, und es bestehen dann häufig technische Schwierigkeiten bei der Handhabung des Dosier-Aerosols (GOTTSCHALK und LEUPOLD, 57; LANDAU, 102; LEE, 110).
Daneben kommt es in dieser Altersgruppe auch eher zu unkontrollierter Einnahme mit der Gefahr der Überdosierung im Sinne eines Mißbrauchs (von der HARDT, 63; LEFFERT, 111; WILLIAMS und PHELAN, 217).

In Fällen, in denen der Einsatz eines beta-sympathikomimetisch wirksamen Dosier-Aerosoles aus den erwähnten Gründen also nicht möglich ist, bietet sich als Alternative, neben der Inhalation mittels Vernebler (von der HARDT, 63), die orale Applikationsform an. Besonders günstig erscheint dabei die flüssige Zubereitung, z.B. als Sirup, die es erlaubt, die Dosierung ganz individuell anzupassen. RACHELEFSKI et al. (152) fanden sogar eine allgemein bessere Wirksamkeit von Salbutamol-Sirup gegenüber Salbutamol-Tabletten in gleicher Dosierung.

Indikationen für die orale Applikation (Zusammenfassung)

Zusammengefaßt können für eine orale Anwendung der beta-Sympathikomimetika die folgenden Indikationen gestellt werden, vorausgesetzt, daß alle anderen individuell in Frage kommenden therapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft worden sind:

Eine orale Applikation ist indiziert,

- wenn eine Aerosol- oder Pulverinhalation aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden kann, z.B. von Kleinkindern und Behinderten.
- wenn die suffiziente Inhalationstechnik trotz gründlicher Übung nicht erlernt wird und eine Pulverinhalation ebenfalls nicht möglich ist.
- wenn ein Mißbrauch des inhalativen beta-Sympathikomimetikums besteht.
- wenn die Inhalationsfrequenz auf Dauer ca. 6 Hub/die übersteigt, als Zusatzmedikation, um diese zu senken.
- wenn die inhalative Therapie bei starker Obstruktion und/oder Hypersekretion insuffizient erscheint.

VIII. Zusammenfassung

In einer doppelblind-crossover Studie wurde das neue $beta_2$-Sympathikomimetikum Bitolterol mit einem Standardpräparat, Salbutamol, hinsichtlich klinischer Wirksamkeit bei oraler Applikation verglichen. Es wurden 13 Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale in die Untersuchung einbezogen. In diesem Rahmen sollte der Stellenwert einer oralen Therapie mit $beta_2$-Sympathikomimetika überprüft werden.

Zunächst wird ein Überblick über die Pharmakologie der beta-Sympathikomimetika gegeben, unter besonderer Berücksichtigung der heutigen Vorstellungen über die Stimulation adrenerger Rezeptoren und der damit verbundenen Problematik der Toleranzentwicklung.
Auch die Rolle der Struktur-Wirkungsbeziehungen bei der Entwicklung der modernen, "selektiven" $beta_2$-Sympathikomimetika sowie die Zusammenhänge zwischen ihrer chemischen Struktur und ihrer metabolischen Verletzbarkeit werden beschrieben.

Weiterhin werden die bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnisse über Bitolterol, die einen auch oral ausreichend wirksamen Bronchodilatator mit guter $beta_2$-Selektivität und langer Wirkungsdauer erwarten lassen, zusammengefaßt.

Bei der Interpretation der eigenen Untersuchungsergebnisse muß die kleine Fallzahl und die große Streuung der Ausgangswerte berücksichtigt werden. Es läßt sich eine nur mäßige klinische Wirksamkeit, maximale Verbesserung von FEV_1 um ca. 10% und von R_{aw} um ca. 25%, erkennen. Zwischen den beiden Prüfsubstanzen war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Begleitmedikante konnten in keiner Gruppe eingespart werden. Die Nebenwirkungsrate erschien nach Bitolterol höher als nach Salbutamol. Eine Toleranzentwicklung konnte nicht beobachtet werden.

Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Arbeiten anderer Autoren fällt auf, daß insgesamt deutliche Unterschiede hinsichtlich Krankengut, Dosierung der Prüfsubstanz und Begleitmedikation, soweit beschrieben, bestehen. Dies könnte die Diskrepanz zwischen den vorliegenden Befunden und den Untersuchungen, die eine gute orale Wirksamkeit nachweisen, erklären.

In diesem Zusammenhang (Begleitmedikation) wird auf die Notwendigkeit einer individuell angepaßten Kombinationstherpie, die den besonderen Pathomechanismen des Asthma bronchiale und speziell denen bei älteren Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung Rechnung trägt, hingewiesen.

Indikationen für den Einsatz oraler $beta_2$-Sympathikomimetika bestehen demnach dann, wenn eine inhalative Applikation nicht möglich ist, besonders bei Kleinkindern, oder wenn eine inhalative Anwendung trotz optimaler Begleittherapie nicht ausreichend erscheint. Eine weitere Indikation ergibt sich aus dem Mißbrauch inhalierbarer $beta_2$-Sympathikomimetika, wie er besonders bei Jugendlichen Patienten beobachtet werden kann. Im übrigen ist der Aerosol- oder Pulver-Inhalation der Vorzug zu geben, da sie bei geringerer Wirkstoffapplikation mit entsprechend weniger Nebenwirkungen eine größere und schneller einsetzende Wirkung besitzt.

IX. Literaturverzeichnis

1. AHLQUIST, R.P.(1948): A study of the adrenotropic receptor.
   Am. J. Physiol. 153, 586-600

2. AMER, M.S. und J.E. BYRNE (1975): Interchange of adenyl cyclase as an explanation for transformation of beta- to alpha-adrenergic responses in the rat atrium.
   Nature 256, 421-424

3. ANDERSON, S.D., P.J. ROZEA, R. DOLTON, D.A. LINDSAY (1975): Inhaled and oral bronchdilator therapy in exercise induced asthma.
   Aust. N.Z. J. Med. 5, 544-550

4. ANDERSON, W.A. und C.J. JAWORSKI (1979): Isoproterenol-induced desensitization of adenyl cyclase.
   J. Biol. Chem. 253, 4596

5. ANTIC, R. und P.T. MACKLEM (1976): The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma.
   Am. Rev. Resp. Dis. 114, 851

6. ARNER, P. und J. ÖSTMAN (1976): Abnormalities in the adrenergic control and the rate of lipolysis of isolated human subcutaneous adipose tissue in diabetes mellitus.
   Diabetologica 12, 593-599

7. van AS, A. (1972): The effect of fenoterol (Berotec^{R}) on ciliary activity.
   Med. Proc. 18, 21-23

8. ASSEM, E.S.K. und H.O. SCHILD (1969): Inhibition by sympathomimetic amines of histamine release induced by antigen in passively sensitized human lung.
   Nature 224, 1028

9. ATKINS, P.C., M. NORMAN, H. WEINER (1976): Release of neutrophil chemotactic activity during immediate hypersensitivity reactions.
   Ann. Intern. Med. 86, 415

10. ATLAS, D., D. VOLSKY, A. LEVITZKI (1980): Lateral mobility of beta-receptors involved in adenyl cyclase activation.
    Biochem. Biophys. Acta 597, 64-69

11. BASS, M. (1970): Sudden sniffing death.
    JAMA 212, 2075-2079

12. BENATAR, S.R. und P. KÖNIG (1974): Maximal expiratory flow and lung volume changes associated with exercise-induced asthma in children and the effect of breathing low density gas mixture.
Clin. Sci. Molec. Med. 46, 317

13. BENJAMIN, C. (1972): A comparative study of the bronchodilator effects of 5 beta-adrenoceptor stimulant drugs in patients with reversible bronchoobstruction.
Med. Proc. 18, 35-40

14. van den BERG, W., J.G. LEFERINK, J.K. FOKKENS, J. KREUKNIET, R.A.A. MAES, P.L.B. BRUYNZEEL (1982): Clinical implications of drug-induced desensitisation of the beta receptor after continuous oral use of terbutaline.
J. Allergy Clin. Immunol. 69, 410-417

15. BHATIA, S.P. und H.J. DAVIES (1975): Evaluation of tolerance after continuous and prolonged oral administration of salbutamol to asthmatic patients.
Brit. J. Clin. Pharmac. 2, 462-466

16. BLACKWELL, E.W., R.H. BRIANT, M.E. CONOLLY, D.S. DAVIES, C.T. DOLLERY (1974): Metabolism of isoprenaline after aerosol or direct intrabronchial administration in dog and man.
Brit. J. Pharmacol. 50, 581

17. BLOCK, L.H., W. TENSCHERT, R. LOCHNER, W. SIEGENTHALER, W. VETTER (1981): Receptor dysfunction in human disease.
Klin. Wochenschr. 59, 355-363

18. BOAT, T.F. und L.W. MATTHEW (1973): Chemical composition of human tracheobronchial secretions. In: M.J. Dulfano (Hrsg.): Sputum. Fundamentals and clinical pathology. C.C. Thomas, Springfield, Illinois, USA

19. BRENNER, M. (1980): Die Antibradykinin-Wirkung verschiedener Antiasthmatika.
Inaugural-Dissertation, FU-Berlin

20. BRITTAIN, R.T., J.B. FARMER, D. JACK, L.E. MARTIN, W.T. SIMONSON (1968): α-[(t-Butylamino)methyl]-4-hydroxy-m-xylene-α^1,α^3-diol (AH.3365): a selective beta-adrenergic stimulant.
Nature 219, 862

21. BURNS, T.W. und P.E. LANGLEY (1975): The effects of alpha- and beta-adrenergic stimulation on the adenylcyclase-activity of human adipocytes.
J. Cycl. Nucl. Res. 1, 321-328

22. CAMNER, P. (1971): The production and use of test aerosols for studies of human tracheobronchial clearance. Envirom. Physiol. 1, 137-154

23. CHEN, K.K. und C.F. SCHMIDT (1926): The action and clinical use of ephedrine. JAMA 87, 836-841

24. CHERVINSKY, P. (1978): A comparative evaluation of fenoterol and terbutaline in the treatment of asthma. Ann. Allergy 40, 189-194

25. CLARK, D.G. und D.J. TINSTON (1972): The influence of fluorocarbon propellants on the arrhythogenic activities of adrenaline and isoprenaline. Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity 13, 212-217

26. COCKCROFT, D.W,, B.A. BERSCHEID, J.A. DOSMAN, V.H. HOEPPNER (1981): Comparison of bitolterol mesylate and metaproterenol sulphate. Cur. Ther. Res. 30, 817-824

27. COFFEY, R.G., J.W. HADDEN, E.M. HADDEN, E. MIDDLETON Jr. (1971): Stimulation of ATPase by norepinephrine: an alpha-adrenergic-receptor mechanism. Fed. Proc. 30, 497

28. COLLIER, H.O.J. (1970): Endogenous bronchoactive substances and their antagonism. Adv. Drug Res. 5, 95

29. COLLIER, H.O.J., J.A. HOLGATE, M. SCHACHTER, P.G. SCORLEY (1960): The bronchokonstrictor action of bradykinin in the guinea-pig. Brit. J. Pharmacol. 15, 290

30. COLLINS, J.M., D.G. McDEVITT, R.G. SHANKS, J.G. SWANTON (1969): The cardiotoxicity of isoprenaline during hypoxia. Brit. J. Pharmacol. 36, 35-45

31. CONNOLLY, N.M. (1971): Dosage of oral salbutamol in asthmatic children. Arch. Dis. Child. 46, 869-871

32. CONOLLY, M.E., D.S. DAVIES, C.T. DOLLERY, C.D. MORGAN, J.W. PATERSON, M. SANDLER (1972): Metabolism of isoprenaline in dog and man. Brit. J. Pharmacol. 46, 458-472

33. CONOLLY, M.E. und J.K. GREENACRE (1976): The lymphocyte beta-adrenoceptor in normal subjects and patients with bronchial asthma. The effect of different forms of treatment on receptor function. J. Clin. Invest. 58, 1307-1316

34. CULLUM, V.A., J.B. FARMER, D. JACK, G.P. LEVY (1969): Salbutamol: a new, selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. Brit. J. Pharmacol. 35, 141

35. CZARNETZKI, B.M. (1982): Der eosinophil und neutrophil chemotaktische Faktor (ECF) aus menschlichen Granulocyten. Allergologie 5, 131-133

36. DAVIES, D.S. (1975): Pharmacokinetics of inhaled substances. Postgr. Med. J. 51, Suppl. 7, 69-75

37. DAWSON, W., J.R. BOOT, A.F. COCKRILL, D.N.B. MALLEN, D.J. OSBORNE (1976): Release of novel prostaglandins and thromboxanes after immunological challenge of guinea-pig lung. Nature 262, 699-702

38. DENGLER, H.J. und J.H. HENGSTMANN (1976): Metabolism and pharmacokinetics of orciprenaline in various animal species and man. Arch. Int. Pharmacodyn. 223, 71-87

39. DEPARTMENT of the ENVIROMENT (England) (1976): Chloro-fluoro-carbons and their effect on stratospheric ozone. Pollution Paper No. 5

40. DOLLERY, C.T., F.M. WILLIAMS, G.H. DRAFFAN, G. WISE, H. SAHYOUN, J.W. PATERSON, S.R. WALKER (1974): Arterial blood levels of fluorocarbons in asthmatic patients following use of pressurized aerosol. Clin. Pharmacol. Ther. 15, 59-66

41. DULFANO, M.J. und P. GLASS (1976): The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. Ann. Allergy 37, 357-366

42. DUNCAN, D., L.C. PATERSON, D. HARRIS, G.K. CROMPTON (1977): Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol inhaled as dry powder and by conventional pressurised aerosol. Brit. J. Clin. Pharmac. 4, 669-671

43. EHRLICH, P. (1909): Über Partialfunktionen der Zellen. Münch. Med. Wochenschr. 56, 211-222

44. ELLUL-MICALLEF, R. und F.F. FRENCH (1975): Effect of intravenous prednisolone in asthmatics with diminished adrenergic response. Lancet 2, 1269

45. ENGELHARDT, G. (1972): Struktur-Wirkungsbeziehungen in einer Reihe von neuen Amino-Halogen-substituierten Phenyl-aminoäthanolen.
Arzneim. Forsch. 22, 869-876

46. ENGELHARDT, A., W. HOEFKE, H. WICH (1961): On the pharmacology of the sympathomimetic 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoethane.
Arzneim. Forsch. 2, 521-525

47. EXTON, H.J. (1980): Mechanism involved in alpha-adrenergic phenomena: role of calcium ions in action of catecholamines in liver and other tissues.
Am. J. Physiol. 238, E3-E12

48. FAIRSHTER, R.D. und A.F. WILSON (1980): Relationship between the site of airflow limitation and localization of the bronchodilator response in asthma.
Am. Rev. Resp. Dis. 122, 27-32

49. FELIX, R., J.P. HEDDE, H.J. ZWICKER, C. WINKLER (1978): Mukoziliäre Klärfunktion unter beta-adrenerger Stimulation mit Fenoterol.
Prax. u. Klin. Pneum. 12, 749-812

50. FERLINZ, R., H.J. STADELER, H. SCHNITZLER, U. RICK (1972): Der Einfluß von Th 1165a (Berotec^{R}) auf Serum-Kalium und Blutzucker.
Int. J. Clin. Pharmacol., Suppl. 4, 59-61

51. FORMGREN, H. (1970): A clinical comparison of the effect of oral terbutaline and orciprenaline.
Scand. J. Resp. Dis. 51, 195-202

52. FRANCIS, P.W.J., I.R.B. KRASTINS, H. LEVINSON (1980): Oral and inhaled salbutamol in the prevention of exercise-induced bronchospasm.
Pediatrics 66, 103-108

53. GALANT, S.P., L. DURISETI, S. UNDERWOOD, P.A. INSEL (1978): Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy.
New Engl. J. Med. 299, 933-936

54. GEORGE, R.B., S.G. JENKINSON, R.W. LIGHT (1981): Clinical effects of albuterol aerosol in the treatment of asthma.
Ann. Allergy 47, 384-386

55. GIBSON, D.C. und D.J. COLTART (1971): Haemodynamic effects of intravenous salbutamol in patients with mitral valve disease: comparison with isoprenaline and atropine.
Postgr. Med J. 47, Suppl., 40-44

56. GOLDBERG, N.D., M.K. HADDOX, S.E. NICOL, D.B. GLASS, C.H. SANFORD, F.A. KUEHL Jr., R. ESTESEN (1975): Biologic regulation through opposing influences of cyclic GMP and cyclic AMP: The yin yang hypothesis.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5, 307-330

57. GOTTSCHALK, B. und W. LEUPOLD (1978): Beta-Sympathikomimetika in der Pädiatrie. In: D. Nolte (Hrsg.): Beta-Sympathikomimetika der neuen Generation.
Dustri-Verlag, München

58. GRABNER, H., H. KOLLER, F. KUMMER (1972): Die Wirkung eines neuen beta-Stimulators (Th 1165a, Parahydroxyphenylorciprenalin) auf die Lungenfunktion von chronisch Obstruktiven.
Wien. Z. Inn. Med. 53, 639-645

59. GRIMWOOD, K., J.J. JOHNSON-BARRETT, B. TAYLOR (1981): Salbutamol: tablets, inhalation powder, or nebuliser?
Brit. Med. J. 282, 105-106

60. GROGGINS, R.C., W. LENNEY, A.D. MILNER, G.M. STOKES (1980): Efficacy of orally administered salbutamol and theophylline in pre-schoolchildren with asthma.
Arch. Dis. Child 55, 204-206

61. HAMBERG, M., J. SVENSSON, B. SAMUELSSON (1975): Thromoxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 2994-2998

62. HANAHAN D.J., C.A. DEMOPOULOS, J. LIEHR, R.N. PINCKARD (1980): Identification of platelet activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine.
J. Biol. Chem. 255, 5514-5516

63. von der HARDT, H. (1982): Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 71, 463-467

64. HARRIS, M.R., M.E. SCHONELL, D.F. McMIKEN, R. EVERS (1979): Controlled clinical trial of oral hexoprenaline in bronchial asthma.
Med. J. Aust. 17, 545-546

65. HARTLEY, D., D. JACK, L.H.S. LUNTS, A.C. RITCHIE (1968): New class of selective stimulants of beta-adrenergic receptors.
Nature 219, 861-862

66. HENDERSON, W.R., J.H. SHELHAMER, D.B. REINGOLD, L.J. SMITH, R. EVANS, M. KALINER (1979): Alpha-adrenergic hyperresponsiveness in asthma.
New Engl. J. Med. 300, 648-653

67. HIRATA, F., W.J. STRITTMACHER, J. AXELROD (1979): Beta-adrenergic receptor agonists increase phospholipid methylation, membrane fluidy and beta-adrenergic receptor-adenylate cyclase coupling.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 368-372

68. HOFFMAN, B.B. und R.J. LEFKOWITZ (1980): Radioligand binding studies of adrenergic receptors: new insight into molecular and physiological regulation.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 581-602

69. HOLGATE, S.T., C.J. BALDWIN, A.E. TATTERSFIELD (1977): Beta-adrenergic agonist resistance in normal human airways.
Lancet 2, 375-377

70. HOWARD, P.H. und A. HANCHETT (1975): Chlorofluorocarbon sources of enviromental contamination.
Science 189, 217-219

71. INMAN, W.H.W. und A.M. ADELSTEIN (1969): Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols.
Lancet 2, 279-285

72. IRAVANI, J. (1972): Wirkung einiger bronchodilatierender Substanzen auf die Flimmeraktivität unter besonderer Berücksichtigung von Berotec^{R}.
Int. J. Clin. Pharmacol., Suppl. 4, 20-24

73. IRAVANI, J. und G.N. MELVILLE (1978): Beta-Sympathikomimetika - Wirkung und mukoziliare Funktion der Atemwege. In: D. Nolte (Hrsg.): Beta-Sympathikomimetika der neuen Generation. Dustri-Verlag, München

74. IRAVANI, J. und G.N. MELVILLE (1979): Physiologie und Pathophysiologie des mucociliaren Klärsystems. In: G. Kaik und G. Hitzenberger (Hrsg.): Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen, Wiener Symposium 1978. Schnetztor-Verlag, Konstanz

75. JANES, R.A. und D.J. TRIGGLE (1973): On the question of alpha-receptors.
J. Pharmacol. 25, 263

76. JEFFERY, D.R., R.R. CHARLTON, J.C. VENTER (1980): Reconstitution of turkey erythrocyte beta-adrenergic receptors in human erythrocyte acceptor membranes.
J. Biol. Chem. 255, 5015-5018

77. JENNE, J.W., T.W. CHICK, R.D. STRICKLAND, F.S. WALL (1977): Subsensitivity of beta-responses during therapy with a long-acting beta$_2$-preparation. J. Allergy Clin. Immunol. 59, 383-390

78. KAIK, G., J. BONELLI, G. HITZENBERGER, D. MAGOMETSCHNIGG (1979): Klinik der Sympathomimetika. In: G. Kaik und G. Hitzenberger (Hrsg.): Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen, Wiener Symposium 1978. Schnetztor-Verlag, Konstanz

79. KALINER, M. (1977): Human lung tissue and anaphylaxis. 1. The role of cyclic GMP as a modulator of the immunologically induced secretory process. J. Allergy Clin. Immunol. 60, 204-211

80. KALINER, M.A., R.P. ORANGE, K.F. AUSTEN (1972): Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. IV. Enhancement by cholinergic and alpha-adrenergic stimulation. J. Exp. Med. 136, 556-567

81. KALISKER, A., H.E. NELSON, E. MIDDLETON Jr. (1977): Drug-induced changes of adenylate cyclase activity in cells from asthmatic subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 60, 259

82. KAMBUROFF, P.L. und F.J. PRIME (1970): Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. Brit. J. Dis. Chest 64, 46-54

83. KAMBUROFF, P.L., F.J. PRIME, S. BIANCO (1972): Orale Asthma-Therapie. Fortschr. Med. 90, 439-444

84. KASS, I. und T.S. MINGO (1980): Bitolterol mesylate (WIN 32784) aerosol. A new long-acting bronchodilator with reduced chronotropic effects. Chest 78 (2), 283-287

85. KATHER, H. und B. SIMON (1978): Neue Aspekte der Katecholamin-Rezeptor Wechselwirkung. Ihre Bedeutung in Pathophysiologie und Klinik. Klin. Wochenschr. 56, 635-639

86. KAUKEL, E. und B. RIECKENBERG (1979): Veränderungen der beta-Rezeptoren-Aktivität an isolierten Tracheen allergisierter Meerschweinchen. In: G. Kaik und G. Hitzenberger (Hrsg.): Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen, Wiener Symposium 1978. Schnetztor-Verlag, Konstanz.

87. KAUKEL, E., L. LANSER, N. VÖLKEL, W. BEIER, V. SILL (1978): Cyclic nucleotide metabolism in experimental bronchial constriction in rabbits. Respiration 35, 158-164

88. KEIGHLEY, J.F. (1966): Iatrogenic asthma associated with adrenergic aerosols. Ann. Intern. Med. 65, 985-995

89. KENNEDY, M.C.S. und W.T. SIMPSON (1969): Humam pharmacological and clinical studies on salbutamol : a specific beta-adrenergic bronchodilator. Brit. J. Dis. Chest 63, 165-175

90. KERSTEN, W. (1974): Zur Wirkung von Salbutamol über 8 Stunden bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. Fortschr. Med. 92, 487-491

91. KNUDSON, R.J. und H.P. CONSTANTINE (1967): An effect of isoproterenol on ventilation-perfusion in asthmatics versus normal subjects. J. Appl. Physiol. 22, 402-407

92. KOELLA, W.P. (1978): Die zentralen Wirkungen der Beta-blocker: Wirkungsweise und Wirkungsmechanismen. In: P. Kielholz (Hrsg.): Der therapeutische Zugang zur Psyche über das beta-adrenerge System. Verlag H. Huber, Bern

93. KÖNIG, P. (1981): The use of albuterol for the prevention of exercise-induced bronchospasm. Ann. Allergy 47, 321-422

94. KÖNIG, W. (1982): Die Arachidonsäure: Informationsträger bei der Entzündungsreaktion zwischen Mastzelle und Eosinophilen. Allergologie 5, 151-155

95. KÖNIG, W., A. BOHN, K.D. BREMM, P. MÜLLER, B. SZPERALSKI, P. PFEIFFER (1982): Leukotrienes and lipoxygenase-factors: mediators and modulators of the allergic reaction. Allergol. et Immunpathol. 10, 385-394

96. KONIETZKO, N. (1979): Einleitende Bemerkungen. In: G. Kaik und G. Hitzenberger (Hrsg.): Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen, Wiener Symposium 1978. Schnetztor-Verlag, Konstanz

97. KONIETZKO, N., M. MÜLLER, W.E. ADAM, H. MATTHYS (1974): Untersuchungen zur mukoziliären Clearance nach Anwendung von Atrovent bei Gesunden und Patienten mit chronischer Bronchitis. Wien. Med. Wochenschr. 124, Suppl. 21, 15-19

98. KONZETT, H. (1940): Neue broncholytisch hochwirksame Körper der Adrenalinreihe.
Arch. Exp. Path. Pharmak. 197, 27-40

99. KUNKEL, G. (1972): Ein Beitrag zur Pathophysiologie der hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathie.
Habilitationsschrift, FU-Berlin

100. KUNKEL, G., R. RUDOLPH, B. BLOHM, U. MEYSEL (1981): Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen.
Pharmakotherapie 4, 206-214

101. KUNOS, G., I. VERMER-KUNOS, M.NICKERSON (1974): Effects of thyroid state on adrenoceptor properties.
Nature 250, 779-781

102. LANDAU, L.I. (1978): Nebulised bronchodilator therapy.
Aust. Paediatr. J. 18, 139-142

103. LANDS, A.M., A. ARNOLD, J.P. McAULIFF, F.P. LUDUENA, T.G. BROWN (1967): Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 596-598

104. LANDS, A.M., G.E. GROLEWSKI, T.G. BROWN (1966): Comparison of the action of isoproterenol and several related compounds on blood pressure, heart and bronchioles.
Arch. Int. Pharmacodyn. 161, 68-75

105. LARSSON, S. (1978): Long-term treatment with beta$_2$-adrenostimulants in asthma.
Acta Med. Scand. Suppl., 1-40

106. LARSSON, S. und N. SVEDMYR (1977): Cumulative dose-response curves for comparison of oral bronchodilating drugs. A comparison of salbutamol and fenoterol.
Ann. Allergy 39, 362-366

107. LARSSON, S. und N. SVEDMYR (1977): Bronchodilating effect and side effects of beta-adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof).
Am. Rev. Resp. Dis. 116, 861-869

108. LARSSON, S. und N. SVEDMYR (1977): Tremor caused by sympathomimetics is mediated by beta$_2$-adrenoceptors.
Scand. J. Resp. Dis. 58, 5-10

109. LARSSON, S., N. SVEDMYR, G. THIRINGER (1977): Lack of bronchial beta-adrenoceptor resistance in asthmatics during long-term treatment with terbutaline.
J. Allergy Clin. Immunol. 59, 93-100

110. LEE, H.S. (1981): Comparison of oral and aerosol adrenergic bronchodilators in asthma.
J. Pediatr. 99, 805-807

111. LEFFERT, F. (1980): The management of chronic asthma.
J. Pediatr. 97, 875-885

112. LEFKOWITZ, R.J. und L.T. WILLIAMS (1978): Molecular mechanisms of activation and desensitization of adenylate cyclase coupled beta-adrenergic receptors.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 9, 1-17

113. LEGGE, J.S., J. GADDIE, K.N.V. PALMER (1971): Comparison of two oral selective beta$_2$-adrenergic stimulant drugs in bronchial asthma.
Brit. Med. J. 20, 637-639

114. LENNEY, W. und A.D. MILNER (1978): At what age do bronchodilators work?
Arch. Dis. Child 53, 532-535

115. LICHTENSTEIN, L.M. (1971): The role of cyclic AMP in inhibiting the IgE mediated release of histamine.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 185, 403

116. LICHTENSTEIN, L.M. und S. MARGOLIS (1968): Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines.
Science 161, 902

117. LIMBIRD, L.E., D.M. GILL, R.J. LEFKOWITZ (1980): Agonist-promoted coupling of the beta-adrenergic receptor with the guanine nucleotide regulatory protein of the adenylate cyclase system.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 775-779

118. LIMBIRD, L.E. und R.J. LEFKOWITZ (1977): Resolution of beta-adrenergic receptor binding and adenylate cyclase activity by gel exclusion chromatography.
J. Biol. Chem. 252, 799-802

119. LOCKETT, M.F. (1965): Dangerous effects of isoprenaline in myocardial failure.
Lancet 2, 104-106

120. MARSDEN, C.D., T.H. FOLEY, D.A.L. OWEN, R.G. McALLISTER (1967): Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor.
Clin. Sci. 33, 53-65

121. MARTIN, L.E., J.C. HOBSON, J.A. PAGE, C. HARRISON (1971): Metabolic studies of salbutamol-^{3}H: a new bronchodilator, in rat, rabbit, dog and man.
Europ. J. Pharmacol. 14, 183-199

122. MASSARA, F., V. FASSIO, F. CAMANNI, G.M. MOLINATTI(1975): Salbutamol-induced increases in plasma insulin in man.
Horm. Metab. Res. 7, 94

123. McFADDEN, E.R. und H.A. LYONS (1968): Arterial blood gas tension in asthma.
New Engl. J. Med. 278, 1027-1030

124. McLAUGHLIN, D.T., L.H. BATHEA, H.J. WITTIG (1982): Comparison of the bronchodilator effect of oral fenoterol and ephedrine in asthmatic children.
Ann. Allergy 49, 191-195

125. McLEAN, A.E.M. (1977): Chlorofluorocarbons - in the can, in man and in the atmosphere.
Brit. J. Pharmac. 4, 663-666

126. MEDICI, T.C. und S. CHODOSH (1975): Klinisch-pharmakologische Studien zur Bronchosekretolyse.
Pneumologie 152, 25

127. MICKEY, J., R. TATE, R.J. LEFKOWITZ (1975): Subsensitivity of adenylate cyclase and decreased beta-adrenergic receptor binding after chronic exposure to isoproterenol in vitro.
J. Biol. Chem. 250, 5727-5729

128. MILLER, W.C. und D.L. RICE (1980): A comparison of oral terbutaline and fenoterol in asthma.
Ann. Allergy 44, 15-18

129. MINATOYA, H. (1976): Comparison of bronchodilator (BRDIL) and heart rate (HR) activities of bitolterol (WIN 32784) and salbutamol in dogs.
Fed. Proc. 35, 502

130. MINATOYA, H. (1978): Studies on bitolterol, di-p-toluate ester of N-tert.-butylarterenol: a new long-acting bronchodilator with reduced cardiovascular effects.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 206, 515-527

131. MINETTE, A., M. MARCQ, L. GEPTS (1976): Carbuterol, orciprenaline, salbutamol and terbutaline per os in reversible obstructive chronic bronchitis.
Bull. Europ. Physiopath. Resp. 12, 545-553

132. MORRIS, H.R., G.W. TAYLOR, P.J. PIPER, M.N. SAMHOUN, J.R. TIPPINS (1980): Slow reacting substances (SRSs): the structure identification of SRSs from rat basophil leukemia (RBL-1) cells.
Prostaglandins 19, 185-201

133. MORRIS, H.G., St.A. RUSNAK, J.C. SELNER, J. BARNES (1978): Diminished leukocyte cyclic AMP responses to adrenergic stimulation after therapeutic administration of beta-adrenergic agonists.
Chest 73, 973-979

134. MOSSBERG, B., K. STRANDBERG, K. PHILIPSON, P. CAMNER (1976): Tracheobronchial clearance in bronchial asthma: response to beta-adrenergic stimulation.
Scand. J. Resp. Dis. 57, 119-128

135. MÜLLER-WENIG, W., F. RULAND, J. WENNER, H. von der HARDT (1978): Bronchospasmolytische Therapie bei Säuglingen mit obstruktiver Bronchitis.
Mschr. Kinderheilk. 126, 667

136. MUKHERJEE, Ch., M.C. CARON, R.J. LEFKOWITZ (1975): Catecholamine -induced subsensitivity of adenylate cyclase associated with loss of beta-adrenergic receptor binding sites.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 1945-1949

137. MURPHY, R.C., S. HAMMARSTRÖM, B. SAMUELSSON (1979): Leukotriene C: a slow reacting substance from murine mastocytoma cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 4275-4279

138. NADEL, J.A. (1977): Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions.
Am. Rev. Resp. Dis. 115, 117

139. NASSARI, W., I. ZIMMERMANN, S. BOUZRINA, W.T. ULMER (1981): The site of action of beta$_2$-sympathomimetic bronchodilators in patients with chronic obstructive airway disease.
Respiration 41, 232-238

140. NELSON, H.S. (1982): Beta adrenergic agonists.
Chest 82, Suppl., 33S-38S

141. NILSSON, H.T., K. PERSSON, K. TEGNER (1972): The metabolism of terbutaline in man.
Xenobiotica 2, 363-375

142. NOLTE, D., W.T. ULMER, E. KRIEGER (1974): Lungenfunktionsuntersuchungen zur bronchospasmolytischen Wirkung der beta$_2$-Adrenergika Salbutamol, Terbutalin und NAB 365 (Doppelblindversuch).
Arzneim. Forsch. 24, 858-860

143. ÖRNING, L., B. HAMMARSTRÖM, B. SAMUELSSON (1980): Leukotriene D: a slow reacting substance from rat basophilic leukemia cells.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 2014-2017

144. ORANGE,R.P., W.G. AUSTEN, K.F. AUSTEN (1971): Immunological release of histamine and SRS-A from human lung. 1. Modulation by agents influencing cellular levels of 3'5' adenosine monophosphat.
J. Exp. Med. 134, 136

145. ORANGE, R.P., M.A. KALINER, P.J. LARAIA, K.F. AUSTEN (1971): Immunological release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. 2. Influence of cellular levels of cyclic AMP.
Fed. Proc. 30, 1725

146. ORLY, J. und M. SCHRAMM (1976): Coupling of catecholamine receptor from one cell with adenylate cyclase from another cell by cell fusion.
Proc. Natl. Sci. USA 73, 4410-4414

147. PARKER, A.S., Y.F.J. CHOO-KANG, E.J. COOPER, S.J. CAMERON, I.W.B. GRANT (1971): Bronchodilator effect of oral salbutamol in asthmatics treated with corticosteroids.
Brit. Med. J. 16, 139-142

148. PATERSON, J.W., M.E. CONOLLY, D.S. DAVIES, C.T. DOLLERY (1969): Isoprenaline resistance and the use of pressurised aerosols in asthma.
Lancet 2, 426

149. PEEL, E.T. und G.J. GIBSON (1980): Effects of long-term inhaled salbutamol therapy on the provocation of asthma by histamine.
Am Rev. Resp. Dis. 121, 973-978

150. PERSSON, K. und K. PERSSON (1972): The metabolism of terbutaline in vitro by rat and human liver O-methyltransferases and monoamine oxydases.
Xenobiotica 2, 375-382

151. PHILIPPS, R., B. DAVIS, J.A. NADEL (1978): Effect of terbutaline on mucine secretion in cat airway using a new in-vitro method.
Fed. Proc. 37, 221

152. RACHELEFSKY, S.G., R.M. KATZ, S.C. SIEGEL (1982): Oral albuterol in the treatment of childhood asthma.
Pediatrics 69, 397-403

153. RADFORD, M. (1975): Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis.
Arch. Dis. Child 50, 535-538

154. RASMUSSEN, H., P. JENSEN, W. LAKE, N. FRIEDMAN, D.B.P. GOODMAN (1975): Cyclic nucleotids and cellular calcium metabolism.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5, 375-394

155. REPSHER, L.H., T.D. MILLER, S. SMITH (1981): The lack of tachyphylaxis following prolonged therapy of asthma with inhaled albuterol aerosol.
Ann. Allergy 47, 405-409

156. RILEY, A.J. (1978): Some metabolic effects of the beta-sympathomimetic drugs.
J. Pharmacother. 1, 24

157. ROBERTS, G.P. (1975): Chemical aspects of respiratory mucus.
Brit. Med. Bull. 34, 39

158. ROBISON, G.A., R.W. BUTCHER, E.W. SUTHERLAND (1967): Adenylcyclase as an adrenergic receptor.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703

159. RODBELL, M., M.C. LIN, Y. SALOMON, C. LONDOS, J.P. HARWOOD, B.R. MARTIN, M. RENDELL, M. BERMAN (1975): Role of adenine and guanine nucleotide in the activity and response of adenylate cyclase systems to hormones: evidence for multisite transition states.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 5, 3-29

160. ROSENQVIST, U. (1972): Nor-adrenaline-induced lipolysis in subcutaneous adipose tissue from hypothyroid subjects.
Acta Med. Scand. 192, 361-369

161. ROSENQVIST, U. (1974): Effect of bicarbonate and phosphate on the adrenergic receptor response in human adipose tissue in vitro.
Acta Med. Scand. 195, 345-349

162. RUDOLPH, R. (1978): Erfahrungen in der ambulanten Therapie des Asthma bronchiale.
Allergologie 1, 207-222

163. RUTTNER, N., A.D. MILNER, E.J. HILLER (1975): Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis.
Arch. Dis. Child 50, 719-722

164. SALOME, C.M., R.E. SCHOEFFEL, A.J. WOOLCOCK (1981): Effect of aerosol and oral fenoterol on histamine and metacholine challenge in asthmatic subjects.
Thorax 36, 580-584

165. SALORINNE, Y., B. STENIUS, H. POPPIUS (1975): Double-blind cross-over comparison of clenbuterol and salbutamol tablets in asthmatic out-patients.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8, 189-195

166. SEALE, J.P., S.D. ANDERSON, P. ROZEA, D.A. LINDSAY (1975): Drug evaluation in exercise induced asthma. Aust. N.Z. J. Med. 5, 476

167. SHANKS, R.G., I. BRICK, K. HUTCHINSON, I.C. RODDIE (1967): Stimulation of adrenergic beta-receptors by orciprenaline. Brit. Med. J. 1, 610

168. SHAPIRO, G.G., J.J. McPHILLIPS, K. SMITH, C.T. FURAKAWA, W.E. PIERSON, C.W. BIERMAN (1981): Effectiveness of terbutaline and theophylline alone and in combination in exercise-induced bronchospasm. Pediatrics 67, 508

169. SHARGEL, L. und S.A. DORRBECKER (1976): Physiological disposition and metabolism of (^{3}H) bitolterol in man and dog. Drug Metab. Dispos. 4, 72-78

170. SHARGEL, L., S.A. DORRBECKER, M. LEVITT (1976): Physiological disposition and metabolism of N-t-butylarterenol and its di-p-toluate ester (bitolterol) in the rat. Drug Metab. Dispos. 4, 1135-1141

171. SHARGEL, L., M. LEVITT, S.A. DORRBECKER (1974): Physiological disposition and metabolism of (^{3}H)N-t-butylarterenol (tBA) and its di-p-toluate ester (ester) in rat, dog and man. Pharmacologist 16. 211

172. SHAW, R.J.S., J.F. WALLER, M.R. HETZEL, T.J.H. CLARK (1982): Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? Brit. J. Dis. Chest 76, 171-176

173. SHIM, C. und M.H. WILLIAMS Jr. (1980): The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. Am. J. Med. 69, 891

174. SILL, V. (1978): Rezeptorbegriff und biochemische Grundlagen der Bronchospasmolyse. In: D. Nolte (Hrsg.): Beta-Sympathikomimetika der neuen Generation. Dustri-Verlag, München

175. SIMI, W.W. und W.C. MILLER (1977): Clinical investigation of fenoterol, a new bronchodilator, in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 59, 178-181

176. SINKULA, A.A. (1978): Prodrug approach in drug design. Ann. Rep. Med. Chem. 10, 306-316

177. SLY, R.M. und S.R. O'BRIAN (1982): Effect of oral terbutaline on exercise-induced asthma. Ann. Allergy 48, 151-155

178. SPECTOR, S. (1981): Tolerance to beta-adrenergics and results of rising dose studies of albuterol, isoproterenol and placebo.
Ann. Allergy 47, 394-401

179. SPEIZER, F.E., R. DOLL, P. HEAF, L.B. STRANG (1968): Investigation into use of drugs preceding death from asthma.
Brit. Med. J. 1, 339-343

180. SUTHERLAND, E.W. (1971): In: Cyclic AMP. Edited by G.A. Robison, R.W. Butcher, E.W. Sutherland. Academic Press, London

181. SVEDMYR, N.L., S.A. LARSSON, G.K. THIRINGER (1976): Development of resistance in beta-adrenergic receptor of asthmatic patients.
Chest 69, 479-483

182. SZABO, K.T., M.E. DIFEBBO, Y.J. KANG (1975): Effects of several beta-receptor agonists on fetal development in various species of laboratory animals: preliminary report.
Teratology 12, 336

183. SZENTIVANYI, A. (1968): The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.
J. Allergy 42, 203-206

184. SZENTIVANYI, A. (1979): The conformational flexibility of adrenoceptors and the constitutional basis of atopy.
Triangle 18, 109-115

185. SZENTIVANYI, A. und J. (1982): Neuester Stand der Rezeptoren-Theorie bei Asthma.
Kongreß der ärztlichen Arbeitsgemeinschaft für angewandte Allergologie, Berlin, Mai 1982

186. SCHADEWALDT, H. (1980): Geschichte der Allergologie.
Dustri-Verlag München, 343 ff.

187. SCHILD, H.O. (1936): Histamine release and anaphylactic shock in isolated lungs of guinea pigs.
Quart. J. Exp. Physiol. 26, 165-179

188. SCHMUTZLER, W. (1978): Pharmakologie und Biotransformation der modernen Sympathomimetika. In: D. Nolte (Hrsg.): Beta-Sympathikomimetika der neuen Generation. Dustri-Verlag, München

189. SCHMUTZLER, W. und G. PROBLETE-FREUNDT (1975): The effect of glucocorticoids and catecholamines on cyclic AMP and allergic histamine release in guinea pig lung.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 49, 209

190. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G. (1981): Erwünschte und unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung von antiallergischen Arzneimitteln.
Pharmakotherapie 4, 168-177

191. STADEL, J.M., A. DeLEAN, R.J. LEFKOWITZ (1980): A high affinity agonist. Beta-adrenergic receptor complex is an intermediate for catecholamine stimulation of the adenylate cyclase in turkey and frog erythrocyte membranes.
J. Biol. Chem. 255, 1436-1441

192. STERLING-WINTHROP RESEARCH INSTITUTE, Rensselaer, New York (1977): A revised summery of clinical and laboratory data on bitolterol mesylate (WIN 32784) oral.

193. STOLZ, F. (1904): Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzcatechin.
Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4149-4154

194. STRITTMACHER, W.J., F. HIRATA, J. AXELROD (1979): Phospholipid methylation unmasks cryptic beta-adrenergic receptors in rat reticulocytes.
Science 204, 1205-1207

195. TAEGER, D. (1975): Prüfung des Broncholytikums NAB 365 im Doppelblindversuch.
Med. Klin. 70, 1052-1054

196. TAKAMINE, J. (1902): Adrenaline: the active principle of the suprarenal gland.
Scott. Med. Surg. J. 10, 131-138

197. TASHKIN, D.P., E. TREVOR, S.K. CHOPRA, G.V. TAPLIN (1980): Sites of airway dilatation in asthma following inhaled versus subcutaneous terbutaline.
Am. J. Med. 68, 14-26

198. TASHKIN, D.P., M.E. CONOLLY, R.I. DEUTSCH, K. KIT HUI, M. LITTNER, P. SCARPACE, I. ABRASS (1982): Subsensitization of beta-adrenoceptors in airways and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects.
Am. Rev. Resp. Dis. 125, 185-193

199. TATTERSFIELD, A.E. und S.T. HOLGATE (1976): Intravenous prednisolone in asthmatics with diminished responsiveness.
Lancet 2, 1269

200. TAYLOR, G.J., R.T. DREW, E.M. LORES, T.A. CLEMMER (1976): Cardiac depression by haloalkane propellants solvents and inhalation anaesthetics in rabbits.
Toxicol. Appl. Pharmac. 38, 379-387

201. THIEL, Cl. (1980): Ambulante Langzeittherapie des Asthma bronchiale.
Allergologie 3, 343-347

202. THIRINGER, G. und N. SVEDMYR (1976): Comparison of infused and inhaled terbutaline in patients with asthma.
Scand. J. Resp. Dis. 56, 17

203. TRAUTLEIN, H., J. ALLEGRA, J. FIELD, M. GILLIN (1976): Paradoxic bronchospasm after inhalation of isoproterenol.
Chest 70, 711

204. de TROYER, A., J.C. YERNAULT, D. RODENSTEIN (1978): Influence of beta$_2$ agonist aerosols on pressure-volume characteristics of the lung.
Am. Rev. Resp. Dis. 118, 987-995

205. TULLAR, B.F., H. MINATOYA, R.R. LORENZ (1976): Esters of N-tert-butylarterenol: a long-acting new bronchodilator with reduced cardiac effects.
J. Med. Chem. 19, 834-838

206. ULLAH, M.I., G.B. NEWMAN, K.B. SAUNDERS (1981): Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma.
Thorax 36, 523-529

207. VENTER, J.C. (1979): High efficiency coupling between beta-adrenergic receptors and cardiac contractility: direct evidence for "spare" beta-adrenergic receptors.
Mol. Pharmacol. 16, 429-440

208. VORLANDER, M.S., J.C. VENTER, M. GOODMAN, N.O. KAPLAN, B. SATES (1976): Biological activity of catecholamines covalently linked to synthetic polymers. Proof of immobilized drug theory.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 1009-1013

209. WAGNER, P.D., D.R. DANZKER, V.E. IACOVONI, W.C. TOMLIN, J.B. WEST (1978): Ventilation perfusion inequality in asymptomatic asthma.
Am. Rev. Resp. Dis. 118, 511

210. WALKER, S.R., M.E. EVANS, A.J. RICHARDS, J.W. PATERSON (1972): The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol.
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 861-867

211. WANNER, A. (1977): State of the art - clinical aspects of mucociliary transport.
Am. Rev. Resp. Dis. 116, 73-125

212. WEBB, D.R., M.F. MULLARKEY, T.S. MINGO (1982): Bitolterol mesylate aerosol in chronic bronchial asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 69, 116

213. WEBB-JOHNSON, D.C., J.L. ANDREWS (1977): Bronchodilatator therapy. New Engl. J. Med. 297, 476-482

214. WELLHÖNER, H.H. (1976): Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

215. WESSELS, M.R., D. MULLIKIN, R.J. LEFKOWITZ (1979): Selective alteration in high affinity agonist binding: a mechanism of beta-adrenergic receptor desensitization. Mol. Pharmacol. 16, 10-20

216. von WICHERT, P. und E. KAUKEL (1980): Resistenzentwicklung bei Bronchospasmolytika. In: D. Nolte (Hrsg.): Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore

217. WILLIAMS, H.E. und P.D. PHELAN (1975): Asthma. In: Respiratory illness in children. Blackwell: Oxford

218. WRENN, S., C. HOMCY, E. HABER (1979): Evidence for the beta-adrenergic receptor regulation of membrane-bound catechol-O-methyltransferase activity in myocardium. J. Biol. Chem. 254, 5708-5712

X. Lebenslauf

Am 22. März 1955 wurde ich als Tochter des Architekten Helmut Marsiske und seiner Ehefrau Ruth, geb. Bigalke, in Berlin geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Schweizerhof-Grundschule in Berlin-Zehlendorf, danach von 1965 bis 1967 die Latein-Aufbauklassen der Nordschule (Grundschule) in Berlin-Zehlendorf und von 1967 bis 1973 die Schadow-Oberschule (Gymnasium) in Berlin-Zehlendorf, wo ich den altsprachlichen Zweig wählte und am 6. 12. 1973 das Abitur bestand.

Von 1974 bis 1977 studierte ich an der Phillips-Universität Marburg Medizin und wechselte 1977 zur Freien Universität Berlin, wo ich das Medizin-Studium fortsetzte und das praktische Jahr, von 1979 bis 1980, am Rudolph-Virchow-Krankenhaus (I. innere Abt., Chirurgie, Gynäkologie) absolvierte. 1980 bestand ich das medizinische Staatsexamen und erhielt am 22. Dezember 1980 die Approbation als Ärztin.

Seit 1981 arbeite ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für klinische Immunologie und Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin.

Für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite fachliche Betreuung dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. med. Gert Kunkel.

Auch allen anderen Mitarbeitern der Asthma-Poliklinik sei an dieser Stelle gedankt, besonders aber Frau U, Meysel für ihre Hilfe bei den Lungenfunktionsuntersuchungen.

Herrn Dr. Thomas von der Abteilung für Medizinische Statistik und Auswertung der FU-Berlin gilt mein Dank für die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung.